Travrail du Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris

240

LES LEISHMANIOSES

PAR

Félix VERDIER

PARIS
IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY & Cie
Libraires-Éditeurs
8, Rue Casimir-Delavigne, 8

1908

36739

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	QUENU.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GILBERT-BALLET.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. BERGER. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.
BALTHAZARD.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BRANCA.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON (Fernand).	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRINDEAU.	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BROCA (André).	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BRUMPT.	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
CARNOT.	JEANNIN.	MAILLARD.	SICARD.
CASTAIGNE.	JEANSELME.	MARION.	ZIMMERN.
CLAUDE.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	
	LABBE (Marcel).	MULON.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MES MAITRES

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAPHAEL BLANCHARD

dont la haute bienveillance m'a suivi au cours de mes études, j'adresse l'hommage respectueux de cet ouvrage, et l'expression de toute ma reconnaissance.

Félix VERDIER.

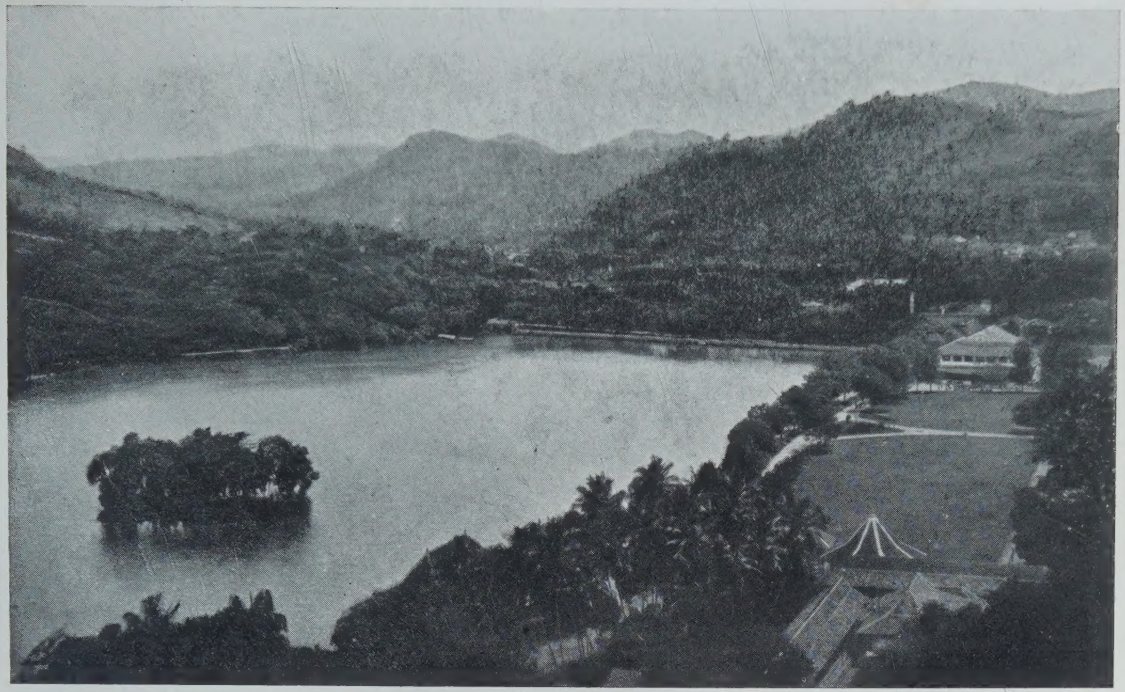


Planche I. — CEYLAN. — Le lac de Kandy.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/lesleishmanioses0000feli

INTRODUCTION

L'Inde, perle de l'Extrême-Orient, joyau inestimable de la Couronne britannique enchâssé dans l'écrin d'émeraude du grand océan, pays prestigieux et de rêve, pays des Légendes des Cent Divinités dont aucune plume, si puissante qu'elle soit, n'a pu décrire l'Inconnu, le Charme et la Terreur ! Prodigieuses montagnes, fleuves aux mille replis, forêts et jungles profondes, insondables, tout échappe à l'imagination par son incomparable grandeur.

Si habitué qu'il soit aux spectacles variés de la nature, le voyageur ne saisit que peu à peu l'immense tableau qui s'étale sous ses yeux, lorsqu'il parcourt le Bas-Himalaya. Il faut quelque temps pour se rendre compte que tout est ici sous une échelle gigantesque, que les ruisseaux sont des rivières et les murs de pierre des cimes de montagne, que la colline a deux mille pieds, et que, pour parcourir aisément ce pays, il faudrait monter un cheval de cinquante ou cent mètres de hauteur.

Ces élévations paraissent simplement énormes, mais sans frapper l'esprit jusqu'au moment où on arrive à un de ces endroits particulièrement favorisés par la nature, où le contraste est si vigoureux qu'il fait ressortir d'une façon stupéfiante l'abîme entre la base et le sommet, endroits où l'alpiniste le plus endurci reste

pâle, cloué le long d'une vertigineuse paroi de rochers à pic, lui qui avait affronté sans faiblesse les effroyables arêtes de la Meije, du Greppon et de la Barre des Ecrins. De l'autre côté de ce gouffre sans fond, qui semble avoir été taillé par le coup de sabre d'un géant, le gracieux paysage se déroule au loin, borné à l'extrême horizon par une splendide cime neigeuse rougissante aux baisers du soleil levant.

Que dire des forêts immenses qui couvrent le bas pays, des plaines à perte de vue, des fleuves, des rivières qui l'alimentent ! La Flore est loin de faire ombre à ce tableau, mais la Faune y tient une place encore plus prépondérante : Malheur à celui qui s'aventure seul, à pied, en dehors des routes et des chemins battus ; au moment où son attention sera pour un instant distraite, il marchera sur une sorte de branche morte : la branche se redressera brusquement, lui fouettera et piquera la jambe et, sauf soins immédiats, quelques heures après il sera mort ; la branche traîtresse : c'est le naja endormi.

Ou bien, il frôlera en passant une feuille enroulée de bananier, se sentira légèrement piquer la nuque, mettra cela sur le compte d'un moustique et continuera sa marche. Vingt minutes après : lourdeur de tête, nausées, crampes dans les jambes ; ce n'est pas un moustique qui l'a attaqué, c'est le serpent bananier, gros comme un fil, presque invisible, logé dans le cornet vert pâle de la feuille de l'arbre, dont il aura troublé le repos, et qui se sera immédiatement vengé.

Un peu plus loin, emporté par l'ardeur de la chasse, il écartera peut-être quelques buissons pour ramasser un gibier quelconque tombé sous son coup de fusil et se retrouvera face à face avec une effrayante apparition : une grande tête jaune et noire, à l'expression farouche, aux yeux étincelants, se lèvera avec précaution au-dessus des hautes herbes, droit devant lui : c'est le tigre, le Seigneur, prêt à bondir et qui ne pardonne pas.

En dehors de ces dangers connus, il en existe d'autres dans l'Inde qui guettent et abattent les Européens même acclimatés et les Indigènes. Sans parler du choléra, endémique dans la vallée du Gange, ni du paludisme qui règne en maître sur la côte occidentale et notamment à Bombay, l'Hindoustan donne asile à une foule d'affections locales, surtout parasitaires, qui frappent sans rémission.

Entre autres, il en existe une : Le kala-azar ou fièvre noire du Bengale, qui nous a parue intéressante à étudier et à mettre en lumière vue l'importance qu'elle a prise ces dernières années en faisant tâche d'huile, en s'étalant peu à peu vers l'Europe, en prenant comme intermédiaire et allié parasitaire le Bouton d'Orient et la fièvre infantile de Tunisie.

Depuis 1903, et à la suite des découvertes de Leishman, Rogers, Wright, Nicolle, on est maintenant certain que ces diverses maladies sont produites par des parasites très voisins les uns des autres, sinon identiques. Ce sont des protozoaires que leur évolution permet de rattacher aux flagellés. Ils forment le genre

Leishmania, ainsi nommé en l'honneur de LEISHMAN, qui découvrit le premier le parasite de kala-azar. Il est donc tout naturel de désigner ces maladies sous le nom de LEISHMANIOSES dans la nomenclature nosologique.

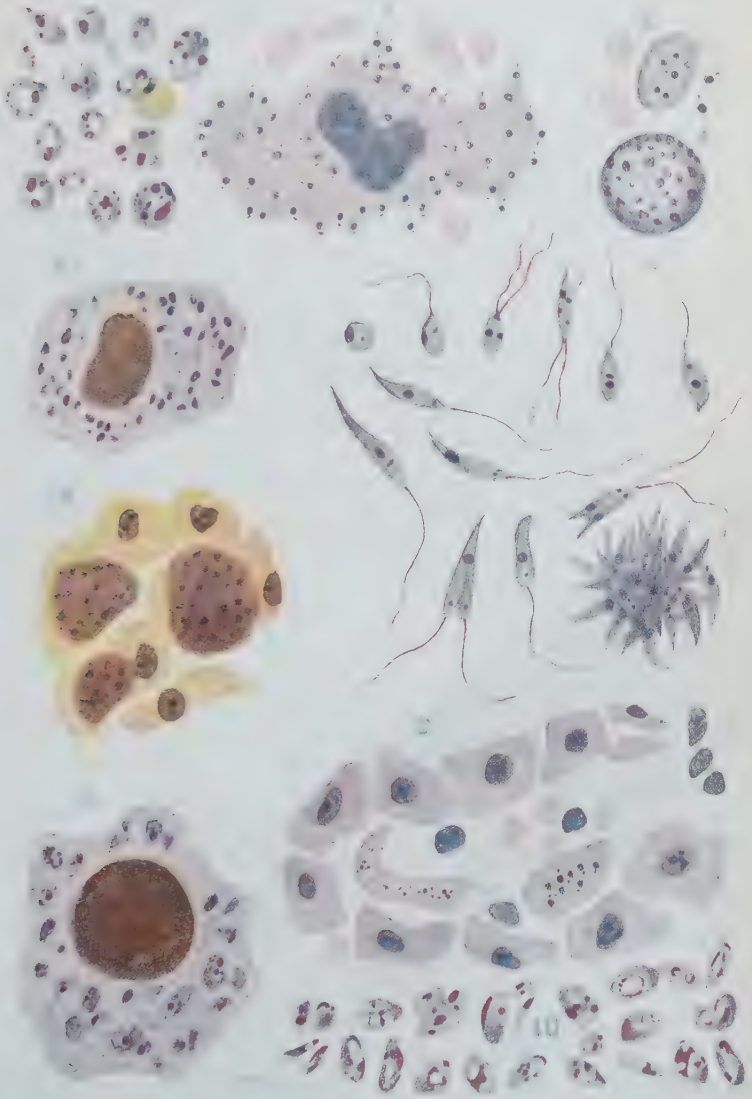
Ce terme rentre ainsi dans le cadre de la nomenclature étiologique que les parasitologues ont adoptée. Il est nécessaire, comme le fait remarquer le Prof. R. Blanchard (1), d'abandonner toutes autres expressions compliquées qui nuisent à la précision du langage ; dès que l'agent pathogène d'une maladie est connu, on doit désigner cette maladie par le nom du parasite auquel on ajoute la terminaison *ose*. On dira donc : uncinariose, filariose, trypanosomose, babésiose, leishmaniose, etc. L'emploi de ces expressions pourra seul permettre d'avoir une nomenclature précise, formée de dénominations spécifiques, indiquant immédiatement la nature de la maladie. Nous n'avons pas créé le nom de leishmaniose ; il est déjà employé depuis quelque temps par le professeur R. Blanchard dans son enseignement oral, et il a figuré officiellement comme titre d'une leçon au concours d'agrégation, le 12 juin 1906.

L'étude que nous allons faire des leishmanioses montrera leur étroite parenté. Elles forment bien, en effet, entre elles, un groupe homogène auquel viendront peut-être s'ajouter dans la suite d'autres maladies tropicales fébriles, dont l'évolution est encore mal définie.

---

(1) R. BLANCHARD. La nomenclature étiologique en parasitologie. *Archives de parasitologie*, XII, p. 167, 20 mars 1907.

Planche II — Parasites du Kala-Azar et du bouton d'Orient, d'après Manson et Nicolle.



1. — Corps de Leishman inclus dans une cellule monucléaire de la rate.
2. — Formes libres provenant de la rate.
3. — Corps inclus dans un débris leucocytaire.
4 et 5. — Formes incluses dans les cellules endothéliales.
6. — Formes incluses dans le foie.
7. — Formes de culture en milieu Novy-Néal.
8 et 9. — Capillaires du foie montrant la présence des corps de Leishman dans les cellules endothéliales.
10. — Formes libres provenant du foie.

CHAPITRE PREMIER

LE KALA-AZAR

I — HISTORIQUE

Sous le nom de Kala-Azar on connaissait depuis assez longtemps une maladie endémique qui régnait dans l'Inde orientale, notamment dans la province d'Assam, et le bas Himalaya.

En 1882, empruntant la vallée du Brahmapoutre, cette affection se répandit sous forme épidémique dans tout le pays environnant et cela avec une telle intensité que des districts entiers furent absolument dépeuplés. Continuant son évolution, elle s'étendit dans toute la région depuis les monts Garo jusqu'au Bengale où elle s'établit définitivement, grâce aux relations commerciales existantes entre ces provinces en suivant surtout la rive méridionale du fleuve. Mais cette marche fut extrêmement lente. En effet, nous voyons l'infection mettre sept années à parcourir une distance de 100 miles des Garo-Hills aux Gankati, puis peu à peu et toujours insidieusement, elle gagne les districts de Norogpag, de Zezpur et de Mangaldaï, où, perdant son caractère épidémique elle redevient et reste depuis lors endémique.

Le kala-azar ou fièvre noire est une maladie chronique, fébrile, *presque toujours incurable*, se présentant sous

forme endémique ou épidémique dans les régions tropicales et intertropicales.

Comme principaux symptômes, notons l'hypertrophie progressive de la rate, du foie, un amaigrissement considérable, une tendance aux hémorrhagies et à l'ascite. La mort se produit généralement, par suite de cachexie, et des complications de dysenterie, de pneumonie, de noma. Tous ces symptômes sont liés à la présence dans la rate, le foie, de microorganismes particuliers.

Le véritable kala-azar, au sens strict, c'est-à-dire la forme épidémique, paraît être localisé dans le nord-est de l'Inde anglaise, Assam, Bengale, etc. Quant à la forme endémique, son aire d'étendue est fort difficile à déterminer exactement. Les rapports entre les deux formes ne sont bien connus que depuis peu de temps et on n'a pu entreprendre encore de recherches systématiques pour bien déterminer la distribution géographique de la seconde. Des cas ont été signalés aussi bien dans toute l'étendue de l'Hindoustan au nord, au sud, à l'est, à l'ouest, à Calcutta, Ceylan, Madras, etc., qu'en Chine, en Arabie, en Egypte, en Tunisie, en Algérie. Sous peu, vus les progrès et les recherches effectués chaque jour, on pourra dénoncer tous les foyers endémiques de la maladie et établir une parfaite distribution géographique. Actuellement, Leishman admet que tous les cas connus sont compris dans une zone tropicale ou intertropicale située au-dessous de 49° de latitude nord.

Une foule d'hypothèses a été émise au sujet du kala-azar. Tout d'abord, le paludisme fut invoqué lors de l'apparition de l'épidémie dans le massif montagneux des Garo-Hills, jusqu'au jour où la mortalité élevée et la

contagion évidente obligèrent à abandonner cette explication .

Trois commissions différentes furent d'abord envoyées pour étudier les moyens de lutter contre la maladie.

Dans les publications de Giles, de Rogers et de Ross, on trouve d'excellentes observations sur la nature, les symptômes et l'épidémiologie du kala-azar. Cependant un grand nombre de faits restent inexpliqués par la théorie paludéenne notamment la mortalité élevée, la contagion qui est indéniable, le résultat ordinairement négatif de l'examen du sang ou de la rate au point de vue parasites du paludisme, l'absence fréquente de pigment noir dans le sang et l'inactivité de la quinine.

Giles, en 1889, conclut à l'uncinariose, après découverte d'œufs d'uncinaires dans presque tous les cas. Pour lui, la mortalité élevée atteinte dans ces régions provenait des suites d'une anémie grave produite par ces parasites s'attaquant à des organismes déjà affaiblis.

Cette théorie fournit une explication plausible à la façon particulière dont se transmet le kala-azar, façon qui ne s'accorde nullement avec l'expansion du paludisme.

Certains l'acceptent sous la réserve qu'il faut accorder une action particulière à l'élément paludéen.

Dobson s'éléva vivement contre la théorie de l'uncinaire affirmant n'avoir rencontré ce parasite que dans 75 pour cent des cas de kala-azar sur 116 examens, alors que dans d'autres maladies la proportion était de 73,20 pour cent sur 212 examens et de 67,5 pour cent, chez 146 sujets en bonne santé.

De nouvelles enquêtes furent faites en 1896 et 1898, par Ronald Ross et Léonard Rogers. Ils attribuèrent tous deux au kala-azar une nature paludéenne. Le pre-

mier le considérait comme une infection secondaire s'ajoutant au paludisme, le second comme une véritable forme maligne de cette maladie.

La mortalité élevée, la contagiosité, la forme épidémique étaient pour eux sous la dépendance d'une exaltation de la virulence du parasite du paludisme par son passage d'homme à homme, exaltation analogue à celle qui se passe pour certaines bactéries par des inoculations successives à des animaux sensibles.

Tous deux s'accordent pour observer en de nombreuses localités de l'Inde une maladie endémique, impossible à différencier du kala-azar.

Bentley, au contraire, en 1903, tenta de prouver que cette maladie n'est qu'une forme maligne de la fièvre méditerranéenne et qu'elle a été introduite dans l'Inde, à l'époque de la grande révolte, par des troupes anglaises venues de *Malte*, de Gibraltar et d'autres ports de la Méditerranée.

La longue durée de la fièvre, les rémissions fréquentes, les phénomènes d'agglutination présentés par le sérum des malades pour le *Micrococcus melitensis* étaient pour Bentley des preuves suffisantes de l'identité des deux maladies.

Les recherches ultérieures ont montré des différences très nettes dans la symptomatologie de ces deux affections : 1° *Les phénomènes d'agglutination* étaient dûs à l'emploi de sérum trop concentré ; 2° *Le Micrococcus melitensis* ne put en aucun cas être trouvé dans la rate ni pendant la vie, ni après la mort.

Il est cependant curieux de constater que dès cette époque, on soupçonne l'existence d'un foyer de kala-azar dans la zone méditerranéenne.

Manson, dont les hypothèses ont toujours inspiré des découvertes remarquables, avait remarqué l'absence de l'hématozoaire dans les cas de splénomégalie tropicale de l'Inde ainsi que la non-périodicité de la fièvre. D'autre part la quinine n'étant d'aucune efficacité, il en avait conclu que la maladie n'était probablement pas d'origine paludéenne, mais plutôt causée par un parasite du groupe des trypanosomes.

Nos premières connaissances précises sur l'étiologie du kala-azar datent du mois de novembre 1900. Leishman découvrit à cette époque un nouveau parasite dans les frottis de rate d'un soldat anglais revenu de l'Inde avec la fièvre dite dum-dum et mort à Londres à l'hôpital militaire de Netley. La description de ce nouveau parasite ne fut donnée qu'en 1903, au mois de mai.

Dans ces frottis de rate, Leishman avait vu de petits corps ovalaires d'un diamètre de 2 à 3 μ. Colorés, ils présentaient en outre d'un noyau, une masse de chromatine plus petite, en forme de bâtonnet, tangente ou perpendiculaire à la masse nucléaire principale. Il ne put d'abord expliquer la nature de ces corpuscules, mais, au printemps de 1903, ayant rencontré dans le sang d'un rat mort de nagana des organismes semblables mêlés à de nombreux trypanosomes il en vint à penser que les corpuscules trouvés à l'autopsie du soldat mort en 1900, représentaient des formes dégénératives de trypanosomes.

Il en concluait donc, conformément à l'hypothèse de Manson, à l'existence dans l'Inde d'une trypanosomose de nature particulière.

Donovan retrouva à la même époque les corpuscules de Leishman dans la rate d'individus considérés comme

ayant succombé à du paludisme chronique, puis dans le sang splénique obtenu par ponction chez un malade atteint de fièvre irrégulière et d'hypertrophie de la rate. Il n'y avait pas trace d'hématozoaires dans la circulation périphérique.

Marchand et Ledingham rencontrent les mêmes parasites en extrême abondance dans les coupes de rate, de foie et de moelle osseuse faites à la suite de l'autopsie d'un soldat allemand mort à l'hôpital de Hambourg. Ce militaire avait fait partie du corps expéditionnaire international envoyé en Chine sous les ordres du maréchal de Waldersee et, malgré tous les soins qui lui avaient été prodigués, avait succombé après avoir longtemps souffert d'une fièvre irrégulière continue, accompagnée de splénomégalie et d'anémie intense. La même année, Manson eut à traiter un malade provenant de Darjeeling (Bengale), et qui présentait un cas typique de kala-azar. Le sang de la rate, ponctionnée à deux reprises, était peuplé de corpuscules semblables à ceux décrits par Leishman, Marchand et Donovan. Notons, dès maintenant, que les parasites ne se trouvaient jamais inclus dans les hématies. Enfin le même parasite fut retrouvé par *Bentley*, puis par *Rogers* et par d'autres chercheurs. A l'heure actuelle, il n'est plus guère possible de douter que ce nouvel agent pathogène se trouve dans la rate et le foie de tous les malades atteints de kala-azar et qu'il soit la cause de cette maladie ainsi que celle de nombreuses formes de cachexie tropicale et de splénomégalie.

Il est donc vraisemblable que la maladie désignée sous le nom de fièvre noire ou de kala-azar n'est pas une affection tropicale relativement rare et localisée.

C'est seulement une forme épidémique extrêmement grave d'une maladie endémique très répandue et désignée généralement sous les noms variés de cachexie paludéenne, de fièvre rémittente non paludéenne, splénomégalie tropicale, etc.

De nombreux observateurs ont étudié ce nouveau parasite, soit pendant la vie des malades, soit au cours des autopsies. Sa forme est tout à fait particulière et absolument constante : on ne constate aucune différence entre les parasites observés dans le kala-azar endémique et dans les autres formes de cachexie tropicale.

II. — DESCRIPTION DU KALA-AZAR

Il est extrêmement difficile de décrire le début du kala-azar, car il n'est possible de le diagnostiquer qu'au moment où l'ensemble des symptômes se manifeste. Il est donc facile de le confondre avec d'autres affections, notamment avec le paludisme. Peu de cas sont d'ailleurs soumis immédiatement au médecin qui doit généralement se contenter de ce que racontent les malades.

La durée de l'incubation est encore ignorée. D'après Rogers, il pourrait s'écouler de trois semaines à quelques mois entre la première infection et le début proprement dit de la maladie. Manson cite le cas d'un an-

glais chez lequel la fièvre éclata dix jours après son arrivée dans une région infectée.

Le kala-azar commence en effet généralement par un accès de fièvre souvent très violent, rémittent ou intermittent et quelquefois accompagné d'un frisson. Bentley a vu certains cas débuter par des symptômes d'inflammation gastro-intestinale ou de dysentérie, quelquefois même par de la pneumonie. Souvent on n'observe qu'un affaiblissement progressif qui aboutit à la tuméfaction de la rate et aux autres symptômes. Quoiqu'il en soit, l'évolution du kala-azar peut se diviser en trois périodes :

La première est celle de la fièvre irrégulière ; cette fièvre dure d'abord de deux à six semaines ou même plus longtemps : pendant ce temps, la rate et le foie commencent à se tuméfier et à devenir douloureux. Vient ensuite une période d'apyrexie, mais, après une pause plus ou moins longue, la fièvre reprend avec la même forme irrégulière qu'au début, puis cesse de nouveau au bout de quelque temps. Ces accès se suivent à de courts intervalles : entre temps, la tuméfaction du foie et de la rate augmente ; ces organes finissent par acquérir un volume énorme ; l'anémie, de son côté, devient de plus en plus marquée. La durée moyenne de cette première période, bien étudiée par Manson, est de 1 à 3 mois dans la forme épidémique.

La seconde période est caractérisée par une fièvre constante avec hypertrophie considérable de la rate et du foie, par l'anémie et la faiblesse croissante et par un ensemble de symptômes que nous allons décrire. Sa durée est très variable. Ross l'estime de 7 à 12 mois.

Peu à peu, le malade passe à la *troisième période*,

ou période finale de cachexie, dans laquelle la fièvre devient très irrégulière, peut cesser pendant longtemps et où la température s'abaisse parfois au-dessous de la normale.

Le tableau clinique de la maladie varie beaucoup suivant la période où on l'observe. Les symptômes les plus caractéristiques se manifestent en général d'une façon plus nette pendant les seconde et troisième périodes, lorsque le processus atteint son maximum. Au commencement, il est souvent difficile, sinon impossible, de poser un diagnostic entre le kala-azar et les autres pyrexies, surtout le paludisme : la découverte du parasite dans le sang splénique ou hépatique, peut seule l'éclairer.

Il est bon de se rappeler que les nuances sont faibles entre la forme épidémique telle qu'on l'observe dans l'Assam et la forme endémique qui règne à Calcutta, à Madras et probablement dans toute la zone tropicale. L'épidémie qui a ravagé l'Assam pendant les 20 dernières années a laissé subsister après elle une forme endémique. Les cas sporadiques constatés encore dans des endroits d'où la forme épidémique a disparu depuis longtemps ne peuvent se distinguer en rien de la forme endémique ordinaire.

La mortalité est très variable dans les deux formes et dans tous les deux, la guérison est malheureusement tout à fait exceptionnelle.

Nous n'étudierons ici que les symptômes qui permettent d'établir le diagnostic avec le paludisme.

1° Symptômes cutanés. — L'anémie et la faiblesse croissantes se manifestent par l'aspect de la peau et par la dégénérescence des tissus. La peau devient sèche et

dure. Chez les indigènes elle prend une couleur plus foncée d'où le nom de kala-azar ou fièvre noire donné à cette maladie. Cette coloration n'est pas due, comme on pourrait le croire, à un dépôt de pigment mélanique mais bien à des troubles trophiques du derme et de l'épiderme.

Chez les Européens, la coloration de la peau est très caractéristique à un stade avancé de la maladie : leur pâleur terreuse leur donne un aspect cadavérique.

Les cheveux perdent leur brillant, leur souplesse, deviennent secs, cassants et tombent à profusion.

Pendant la seconde et la troisième périodes, la cachexie et l'amaigrissement augmentent, les malades semblent des squelettes ambulants dont les membres desséchés contrastent étrangement avec leur abdomen distendu par la tuméfaction de la rate et du foie. Chez les paludiques au contraire, ainsi que le montre bien la planche III, la splénomégalie est moins accentuée et l'amaigrissement n'atteint jamais un semblable degré. Cependant, on a observé que cette dégénérescence musculaire faisait parfois défaut dans le kala-azar et que l'état physique des malades paraissait bon, même à une période avancée.

Les papules et ulcérations cutanées sont fréquentes et fournissent d'excellents renseignements pour l'étude de l'agent infectieux. Le purpura et les pétéchies hémorrhagiques s'observent ordinairement.

2° *Fièvre.* — L'allure de la fièvre n'est pas moins caractéristique bien que la courbe de la température diffère suivant le stade de la maladie. A la première période, les accès alternent irrégulièrement avec des phases d'apyrexie complète. Pourtant la fièvre est quelquefois

intermittente et peut en imposer pour du paludisme ou alors on note de la fièvre rémittente continue. Il n'est pas rare de voir la température s'élever à 39°4 ou 40° avec frissons à chaque reprise. Néanmoins le nombre des accès diminue peu à peu, les intervalles d'apyrexie sont de plus en plus courts et le malade passe à la seconde période de fièvre continue et modérée. A ce moment, la courbe de température n'offre rien de particulier. Rogers, à la suite de recherches minutieuses est arrivé à reconnaître en 24 heures, dans la forme endémique, une double et même une triple élévation de température, surtout au début et à la fin de la maladie ; il émet l'opinion que ce signe peut avoir une certaine importance pour établir le diagnostic différentiel.

A la période de cachexie, le type fébrile est encore moins uniforme : la fièvre, ainsi que nous l'avons déjà dit, peut être rémittente ou intermittente avec des élévations variant de un degré à un degré et demi, 38°5 à 40°. L'hypothermie a été également constatée pendant plusieurs jours.

Somme toute, on peut dire que le principal caractère de la fièvre dans le kala-azar est son irrégularité.

On se gardera d'oublier que la maladie sévit souvent dans des régions paludéennes et que la marche de la température peut être troublée par des accès de paludisme. A l'autopsie, on trouve fréquemment des pigments mélaniques dans les viscères et on rencontre souvent des parasites du paludisme dans le sang périphérique ou dans celui qu'on extrait de la rate par ponction.

3° *Splénomégalie.* — C'est le symptôme le plus cons-

tant dans le kala-azar. On le constate à chaque période même dès le début. La rate devient vivement sensible à la pression et cause même des douleurs spontanées, preuve de périsplénite. La tuméfaction s'accentue au fur et à mesure du développement de la maladie. A la seconde période, la rate peut former une tumeur qui s'étend en bas jusqu'au pubis et latéralement jusqu'au-delà de la ligne médiane de l'abdomen. Au bout de quelque temps, les douleurs spontanées cessent et il ne reste plus que la sensibilité à la pression.

Le volume de la rate n'est pas en rapport direct avec la gravité de la maladie. Il peut subir des oscillations rapides et considérables ; on a pu voir par exemple cet organe atteindre l'ombilic et trois ou six jours après disparaître à nouveau sous les côtes.

Le foie ne commence à se développer qu'ultérieurement et n'atteint jamais un volume aussi considérable que celui de la rate si on considère sa propre étendue. Les œdèmes sont fréquents surtout au courant de la seconde période, mais ils sont peu considérables et dis paraissent rapidement.

4° *Le sang.* — Fréquentes sont les hémorrhagies. Les malades déclarent tous avoir eu des épistaxis ou des saignements des gencives. L'estomac, l'intestin, payent leur tribut à ces pertes de substance ainsi que le tissu sous-cutané au niveau du tronc ou des extrémités. Le purpura se localise surtout à l'aisselle, sur la poitrine, aux chevilles, etc. Les hémorrhagies cérébrales, les hématémèses, le melæna terminent souvent la dernière période. Il est évident que cette tendance à l'hémophilie à la fin de l'affection est causée par une plus grande fluidité du sang.

PLANCHE III. — Jeune Hindou atteint de Kala-Azar et jeune Arabe atteint de paludisme. (D'après la collection iconographique du laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris, n° 782)

Modifications du sang. — La fièvre a pour conséquence une anémie qui s'installe dès le début et s'accentue de plus en plus ; elle est pour ainsi dire proportionnelle à la violence et à la durée du mouvement fébrile.

Pourtant la diminution du nombre des hématies n'est jamais considérable même dans les cas les plus graves où on trouve encore un minimum de 2.000.000 de globules rouges au millimètre cube. La teneur en hémoglobine est diminuée proportionnellement. Chez les indigènes, qui en ont moins que les Européens, elle diffère peu du chiffre normal. Rogers a établi par ce signe un caractère distinctif avec l'uncinariose. Il faut cependant se souvenir que de nombreux malades atteints de kala-azar sont porteurs d'uncinaires ce qui peut masquer les véritables caractères de l'anémie due à l'affection principale qui nous occupe. Les hématies sont rarement altérées dans leur forme et leur dimension ; les hématies nucléées sont rares.

Les modifications dans le nombre et dans le caractère des leucocytes sont beaucoup plus importantes. Au début, pendant les accès, la leucocytose est modérée. Puis on voit apparaître une leucopénie très nette, phénomène très constant et très intéressant pour le diagnostic et le pronostic. Lorsque la fièvre est intense, le nombre des globules blancs peut augmenter passagèrement, mais on n'en trouve ordinairement pas plus de 1500 à 2000 par millimètre cube alors que d'après Rogers le nombre réglementaire chez un indigène sain est de 8.000, soit 1 globule blanc pour 625 rouges.

Les chiffres baissent dans les cas graves et à une période plus avancée, on peut ne trouver que 700 à 800

leucocytes par millimètre cube. L'examen des nombres respectifs des différentes espèces de leucocytes dénote une diminution très nette relative et absolue des polynucléaires et une augmentation relativement considérable des grands mononucléaires. Rogers, qui signale toutes ces particularités dans son remarquable travail sur les modofications du sang au cours du kala-azar insiste sur la diminution du nombre des polynucléaires. D'après lui, elle serait en rapport avec la gravité de la maladie et constituerait un excellent élément de diagnostic. On attachera aussi une grande importance à l'augmentation du nombre des grands mononucléaires qui passe de 2 à 4 p. 100, ce qui est la normale, à 20 p. 100 environ ; récemment cette progression avait été envisagée comme un signe de paludisme, mais Leishman a démoli cette théorie, en établissant qu'il y a là seulement une preuve d'infection par un protozoaire et non par une bactérie.

5° *Tube digestif.* — Du côté du tube digestif les principaux symptômes sont l'entérite et la diarrhée. A la période finale, la diarrhée ne peut être enrayée ; elle augmente l'affaiblissement, l'épuisement et hâte le dénouement final. La complication dysentérique est annoncée par les selles sanglantes. Nous établirons plus loin la nature spécifique des ulcérations qui renferment d'ailleurs des parasites ; il est probable que les symptômes de dysenterie font partie du tableau clinique de la fièvre noire et ne sont produites ni par le *bacille de Shiga*, ni par *l'Entamœba histolytica*. On a immédiatement pensé à examiner les matières fécales, mais quoique le parasite ait été vu en grand nombre dans ces ul-

cérations intestinales on n'a pas pu y déceler encore la présence de l'agent pathogène. Leishman pense qu'il subit une transformation et que ce changement d'état a pu le faire échapper à l'attention par suite de sa forme flagellée. Les fèces sont remplies de protozoaires et notamment les *Cercomonas*. Ce sont probablement des formes d'évolution des *Leishmania*. En effet les jeunes parasites obtenus dans les cultures sur gélose au sang, ressemblent étonnamment au *Cercomonas hominis* et s'ils ne sont pas colorés, peuvent être très aisément confondus avec lui.

III. — LE PARASITE DU KALA-AZAR

Depuis la découverte de Leishman, le parasite du kala-azar à été retrouvé par tous les observateurs. Bien que ceux-ci ne s'accordent pas sur sa signification biologique et sur sa place dans la classification, ils sont unanimes en ce qui concerne sa morphologie. Nous le décrirons donc d'après les travaux les plus récents de Leishman et d'après les préparations que nous avons pu examiner au laboratoire de parasitologie de la Faculté de médecine de Paris, grâce à la complaisance

de M. le docteur Brumpt, professeur agrégé, et de M. le docteur Langeron, chef de travaux à l'Institut de médecine coloniale.

1. — Morphologie du parasite

Dans un frottis fait avec la pulpe du foie ou de la rate, les parasites ont une forme ovale ou circulaire et un diamètre d'environ 3 μ. Si on les colore par la méthode de Romanovsky (1), chaque corpuscule présente deux petites masses de chromatine de forme très nette et très régulière (pl. II, fig. 1 et 3). La plus volumineuse est une masse ovalaire de 1 μ5 à 2 μ de diamètre, quelquefois d'apparence annulaire avec une zone plus claire au centre : on la désigne sous le nom de noyau. La plus petite a généralement la forme d'un court bâtonnet, quelquefois elle est punctiforme ; elle se colore très intensément ; elle est perpendiculaire ou parallèle à la grosse

(1) Par méthode de Romanovsky, nous entendons toute méthode de coloration élective de la chromatine reposant sur l'emploi d'un mélange de solutions d'éosine et d'azur de méthylène. Romanovsky découvrit cette méthode en employant empiriquement un mélange de solutions d'éosine et de bleu de méthylène qui, à son insu, renfermait de l'azur de méthylène. Tant qu'on n'a pas connu la véritable nature de la maturation du bleu de méthylène, la coloration spécifique de la chromatine dite coloration de Romanovsky, était obtenue un peu au hasard et par des procédés compliqués. Actuellement, grâce aux travaux de Bernthien, de Michaelis, de Giessa etc., on prépare à coup sûr des solutions de bleu de méthylène riches en azur. Une des meilleures techniques pour l'obtention de la coloration de Romanovsky est celle qui repose sur l'emploi du bleu Borrel ou bleu à l'oxyde d'argent. On la trouvera décrite d'une façon très complète et très précise dans M. Langeron : Technique microscopique appliquée à la médecine coloniale. *Archives de parasitologie*, XII, p. 135-163, 1908.

masse de chromatine, mais elle n'est pas en contact avec elle. L'évolution de ces parasites nous montrera que cette petite masse doit être considérée comme un blépharoplaste. Le reste du corps du parasite se colore en bleu pâle et paraît être constitué par une masse de protoplasma hyalin à contour très net : il n'est pas rare d'y voir des vacuoles. On rencontre quelquefois des parasites qui renferment soit deux grosses masses de chromatine, soit deux petites : ce fait montre qu'à ce stade, la multiplication se produit par simple scissiparité.

Ces corpuscules se présentent soit à l'état isolé, soit en amas formés d'individus plus ou moins nombreux. Dans ce dernier cas, ils sont généralement plongés dans une sorte de gangue (pl. II, fig. 3), qui se colore en bleu et qui présente l'aspect du protoplasma granuleux. La grande diversité des interprétations qui ont été données au sujet de cette sorte de gangue ou matrice provient surtout des divergences d'opinion concernant la nature et la position systématique du parasite. Dans les préparations obtenues par ponction de la rate ou du foie et dans les frottis faits après la mort, avec la pulpe de cet organe, on rencontre des parasites libres et des amas inclus dans la substance fondamentale. Dans les coupes de foie et de rate les parasites sont presque toujours intracellulaires. Ils sont inclus dans le protoplasma de grandes cellules mononucléaires dont on reconnaît parfaitement d'origine endothéliale (pl. II, fig. 1 et 5). Dans ces coupes on ne voit que très rarement des parasites libres ; il est donc évident que, dans le frottis, ces corpuscules ne sont mis en liberté que par le déchirement des cellules produit par l'action mécanique qui a servi à faire

la préparation. Ce qui montre bien l'importance de cette action mécanique, c'est que, lors de la ponction de la rate pendant la vie, on n'obtient qu'un très petit nombre de parasites lorsque le sang afflue en abondance dans la seringue, même quand les parasites sont très abondants dans la rate. On n'arrive à les trouver facilement que lorsque la pulpe splénique est déchirée et que les cellules en sont dissociées par la piqûre de l'aiguille ou par la force d'aspiration de la seringue.

Dans les coupes colorées en vue de mettre en évidence la chromatine, la situation intracellulaire des microorganismes est tout à fait frappante et on peut étudier leurs rapports avec les tissus environnants. Dans la rate les parasites sont presque toujours dans le protoplasma de grandes cellules très variables de forme et de dimensions : les noyaux de ces cellules sont souvent irréguliers, renferment peu de chromatine et sont souvent placés latéralement. Ces cellules mesurent 10 à 35 μ sur 8 à 15 μ. On les trouve surtout dans la pulpe splénique, rarement au niveau des follicules et seulement là où ces follicules pénètrent dans la pulpe. Les parasites existent souvent en nombre considérable dans les cellules (pl. II, fig. 1) ; une seule peut en renfermer de 100 à 200. La chromatine de ces parasites est très nette et bien colorée ; on n'y trouve aucune trace de dégénérescence ni de digestion intracellulaire. Les parasites se rencontrent aussi dans des leucocytes mononucléaires et polynucléaires.

Dans le foie, les parasites se trouvent encore dans de grandes cellules mononucléaires qu'on aperçoit dans la lumière des capillaires intralobulaires. On n'en rencontre pas dans les cellules hépatiques.

Dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, etc., les parasites sont toujours dans de grandes cellules mononucléaires ou dans des leucocytes, mais très rarement libres dans les tissus.

Quelle est donc la nature des cellules qui renferment les parasites ? Les recherches de Marchand et de Ledingham et celles de Christophers ont montré que la plupart d'entre elles sont des cellules endothéliales des capillaires qui ont englobé les parasites, et qui ont, à la suite, considérablement augmenté de volume : elles ont fini par abandonner la paroi du vaisseau et par tomber dans sa cavité. Marchand et Ledingham admettent pourtant qu'un petit nombre de ces cellules ont une origine endothéliale, et que la plupart de celles que l'on trouve dans la rate ne sont que des cellules spléniques hypertrophiées. Un certain nombre sont entraînées par le courant circulatoire jusque dans le foie où elles s'arrêtent dans les capillaires intralobulaires. Christophers, au contraire, admet pour toutes une origine endothéliale.

Quoi qu'il en soit, ces cellules phagocytent activement les parasites qui vraisemblablement se multiplient à leur intérieur. Lorsque les cellules se détruisent soit par dégénérescence, soit par suite de l'action des parasites, ces derniers pénètrent immédiatement dans d'autres cellules, ou sont phagocytés par elles.

La plupart des auteurs n'ont pu déceler les parasites dans le sang périphérique. Pourtant, dans des cas très graves, lorsqu'ils existent en nombre immense dans la rate et le foie, on peut en trouver dans les polynucléaires et les gros mononucléaires de la circulation. Nous ver-

rons en étudiant leur nature et leur position systématique, s'ils peuvent exister dans les globules rouges.

2. — Localisation du parasite

La présence constante du parasite à l'intérieur de grandes cellules mononucléaires nous amène à étudier de plus près la localisation de ces cellules et à rechercher dans quels organes on peut les rencontrer. La rate et le foie étant les deux viscères les plus atteints, c'est par eux que nous commencerons l'étude de ces localisations.

1° Rate. — Nous avons vu que la rate est toujours hypertrophiée au point d'atteindre quelquefois d'une part l'ombilic, et d'autre part, la crête iliaque antérieure et supérieure. Si on l'examine peu après la mort, elle est de consistance ferme et de couleur rouge foncé. Souvent, elle renferme du pigment noir, ce qui avait porté Ross et Rogers à conclure à la nature paludéenne du kala-azar. Mais, dans beaucoup de cas, il n'y a pas trace de paludisme ; Leishman a vu 4 cas l'un après l'autre sans trace de pigment. Il est clair que la présence de pigment est seulement signe de paludisme intercurrent et n'a rien à voir avec le kala-azar. La capsule de la rate peut être épaissie, mais on voit rarement un épaississement des trabécules.

Comme nous l'avons déjà dit, on trouve les parasites dans cet organe dans tous les cas de kala-azar et toujours en grande quantité : leur nombre est généralement en rapport avec la gravité et la durée de la maladie. Cette présence constante est d'une grande importance

pour le diagnostic, car la ponction de la rate constitue la seule méthode sûre pour la découverte du parasite.

Au microscope, on est frappé de l'abondance des parasites dans les cellules du type mononucléaire. On ne peut pas encore se prononcer définitivement sur la nature de ces cellules. Pourtant Leishman, d'après ses observations se rattache à l'opinion de Marchand et Ledingham et de Christophers ; il pense que ces cellules sont d'origine endothéliale et fonctionnent comme phagocytes.

Généralement, les follicules de Malpighi ne sont presque pas modifiés. Ils ne renferment pas de cellules parasitées : celles-ci sont localisées dans la pulpe splénique. Dans les coupes, on peut trouver les parasites libres dans les tissus : c'est probablement un artifice dû à l'arrachement des parasites en dehors des cellules pendant les manipulations.

2° *Foie.* — Il est généralement hypertrophié, mais pas d'une façon aussi constante et aussi considérable que pour la rate. Il est de consistance ferme et sur la coupe, il paraît jaune ou marbré de rouge. Il est rare de constater de la cirrhose ; le tissu interlobulaire peut pourtant être hypertrophié (Rogers).

Au microscope, et dans les cas avancés, le tissu hépatique paraît très malade. Les capillaires interlobulaires sont dilatés (pl. II, fig. 9) : on peut constater dans leur intérieur la présence d'un grand nombre de cellules semblables à celles de la rate et remplies de parasites. On peut très bien étudier les rapports de ces grandes cellules avec les parois des capillaires lorsque les coupes

ont été colorées en vue de la mise en évidence de la chromatine des parasites. Les préparations ainsi obtenues par Leishman, confirment selon lui l'hypothèse de l'origine endothéliale de ces cellules. Dans quelques préparations, on voit les cellules bourrées de parasites appliquées sur la paroi des capillaires, tandis que d'autres ne lui sont plus reliées que par un ou deux prolongements protoplasmiques et paraissent vouloir bientôt s'en séparer pour devenir libres dans la lumière du vaisseau.

Malgré cela, Marchand et Ledingham pensent que la plupart de ces cellules sont des phagocytes émigrés de la rate jusque dans les capillaires du foie.

La dimension de ces cellules est très variable ; elle oscille entre 9 et 50 μ. Dans les cas observés par Leishman, on les trouvait dans toutes les parties des lobules hépatiques. Selon Marchand et Ledingham, elles sont plus abondantes au centre et à la périphérie des lobules.

En dehors de quelques signes d'atrophie et de dégénérescence nucléaire, les cellules hépatiques sont relativement peu modifiées. Quelquefois elles sont atteintes de dégénérescence graisseuse intense qui en détruit complètement un certain nombre. Sur les 4 foies examinés par Leishman, il a constaté cette lésion dans deux cas, mais le degré de destruction des cellules n'avait aucun rapport avec la quantité de parasites qui se trouvaient dans ces foies.

On trouve souvent du pigment noir et jaune, quelquefois dans les cellules qui renferment les parasites ; cela n'indique, comme il a déjà été dit à propos de la

rate, qu'une destruction globulaire intense ou du paludisme intercurrent.

3° *Moelle osseuse.* — La moelle jaune de la diaphyse des os longs se transforme en moelle rouge dans le kala-azar épidémique (Rogers). Un fait très important est la constatation de la présence du parasite dans tous les cas où la moelle osseuse a été examinée. Comme dans les autres organes, les parasites sont encore ici dans le protoplasma de grandes cellules mononucléaires. Pourtant Marchand et Ledingham ont constaté que l'endothélium des capillaires de la moelle n'est pas modifié et ne renferme pas de parasites.

4° *Tube digestif.* — Les lésions les plus importantes sont des ulcérations du gros intestin. Avant la découverte du parasite on considérait la dysenterie comme une complication fréquente et souvent mortelle, surtout dans la forme endémique. Maintenant on doit considérer ces ulcérations si fréquentes comme de nature spécifique et comme causées par les parasites que l'on rencontre dans les tissus environnants. L'intestin est souvent pigmenté. La cause en est soit un dépôt de mélanine dû au paludisme, soit une lésion de la muqueuse par les uncinaires. L'amincissement très marqué de la paroi est probablement dû à l'amaigrissement général produit par la longue durée de la maladie.

L'examen microscopique le plus important est celui des ulcérations du gros intestin. Christophers a constaté que l'ulcération proprement dite est précédée par la formation d'un tissu gromulateux, qui envahit et détruit peu à peu les couches épithéliales superficielles de

la muqueuse et aboutit soit à la formation de végétations granuleuses, soit à des ulcérations qui s'étendent jusqu'à la couche musculaire et produisent quelquefois la mort par perforation intestinale. Ces ulcérations sont plus fréquentes dans la forme endémique de Madras que dans la forme épidémique de l'Assam. Dans le voisinage et dans le fond de ces ulcérations, les parasites se trouvent en grand nombre, soit dans l'endothélium des capillaires, soit dans les macrophages. Leur présence à ce niveau montre comment ils peuvent sortir du corps avec les matières fécales.

5° *Appareil respiratoire.* — La mort est souvent dûe à une pneumonie ou à une pleurésie : les complications pulmonaires sont surtout fréquentes pendant la saison froide, on trouve surtout de la congestion de la base. On trouve rarement les parasites dans les poumons. Dans un cas observé par Leishman et produit par la forme endémique la mort a été produite par une pneumonie qui a donné lieu à une septicémie pneumococcique. Dans les coupes on voyait les alvéoles pulmonaires remplies de polynucléaires bourrés de pneumocoques ; il y avait quelques *Leishmania* libres au voisinage des plus petites artères et non inclus dans des cellules.

6° *Peau.* — Nous devons une mention spéciale aux parasites trouvés dans la forme endémique, à Madras dans des ulcérations cutanées puis rencontrés par Christophers dans des papules non ulcérées, ainsi que dans des ulcérations, et alors dans les cellules endothéliales des capillaires. Christophers est convaincu que ces pa-

rasites sont identiques à ceux que Wright a découverts dans le bouton d'Orient et que nous étudierons dans le chapitre consacré à cette maladie.

7° *Sang.* — La présence des parasites dans les hématies du sang périphérique, constatée par Donovan puis affirmée par Laveran, après examen des préparations de Donovan, n'a été constatée de nouveau par aucun autre observateur. Treutlein seul, a vu, dans des préparations de Rogers, un point où des corpuscules de Leishman-Donovan se trouvaient sans aucun doute dans un globule rouge. Mais il s'agissait certainement d'un artifice de préparation.

D'après Leishman, les figures données par ces auteurs, n'entraînent pas la conviction car la forme et la disposition de la chromatine rappellent plutôt de jeunes parasites du paludisme.

Christophers a vu dans ses frottis des figures semblables à celles qui ont été décrites par Laveran et Mesnil ; il fait remarquer qu'elles se colorent comme le protoplasma des leucocytes ; elles ne disparaissent pas comme les hématies dans les solutions hypotoniques ; Christophers considère ces figures comme des bourgeons détachés de leucocytes mononucléaires et renfermant des parasites.

On rencontre parfois des parasites dans des leucocytes mono ou polynucléaires du sang périphérique. Il faut pourtant examiner plusieurs centaines de leucocytes avant de trouver quelques parasitaires et généralement cette recherche ne donne pas de résultat.

Patton a trouvé dans le sang périphérique, chez des malades atteints de kala-azar à évolution rapide, de

nombreux leucocytes polynucléaires (jusqu'à 359 dans un frottis), renfermant un ou plusieurs parasites. Il a constaté aussi, dans le sang de ces malades, la présence de grands mononucléaires chargés de parasites. Il pense que ces cellules peuvent s'arrêter dans de petits vaisseaux, les oblitérer, causer ainsi des œdèmes et donner naissance à des ulcérations.

On a encore trouvé quelquefois des parasites dans les testicules, les reins et les capsules surrénales (Marchand et Ledingham), le pancréas, dans de petites hémorrhagies punctiformes de l'arachnoïde, ainsi que dans les ganglions mésentériques au voisinage des ulcérations intestinales. On voit par cet exposé qu'on a trouvé des parasites dans tous les organes ou tissus qui présentent des lésions anatomo-pathologiques plus ou moins constantes, et que ces parasites sont presque toujours inclus dans de grandes cellules migratrices analogues à des macrophages.

Il serait extrêmement important d'établir d'une façon définitive la nature de ces cellules. D'après Leishman, l'opinion de Marchand et Ledingham et de Christophers paraît actuellement la plus probable : ils les considèrent comme des cellules endothéliales qui ont abandonné les parois des capillaires. L'agent pathogène est probablement disséminé dans le corps par ces cellules migratrices. On a pourtant trouvé aussi quelquefois des parasites dans les leucocytes du sang, soit dans les organes, soit même dans le sang périphérique.

3. — Evolution du parasite

Le point capital de l'histoire du parasite du kala-

azar est la découverte faite par Rogers, en 1904, de la transformation des formes parasitaires immobiles en formes flagellées dans les cultures.

Rogers s'est procuré, en ponctionnant la rate, une certaine quantité de sang renfermant de nombreux parasites. Pour empêcher la coagulation, il ajoute un peu de citrate de sodium et conserve ce sang dans des tubes stériles, à la température de 22° C. Dans ces conditions, les parasites extraits de la rate se transforment peu à peu en organismes flagellés qui ressemblent à première vue à des trypanosomes. Ces résultats ont été confirmés par un grand nombre d'observateurs, notamment par Chatterjee, Statham et Leishman, Christophers, Mackensie, et enfin par Nicolle qui est arrivé à obtenir des cultures durables des formes flagellées.

Etudions d'abord les transformations successives que subit le parasite, d'après les constatations de Leishman et Statham. Au bout du second jour, les parasites ovalaires qui se trouvent dans le sang citraté, additionné d'acide citrique et maintenu à 22°, commencent à augmenter de volume ; le noyau se colore irrégulièrement et moins intensément. Généralement le blépharoplaste paraît augmenter aussi, il affecte souvent la forme d'un petit croissant et se colore très intensément. A ce stade, comme à tous les autres, la multiplication se fait par scissiparité : le blépharoplaste se divise d'abord, puis le noyau et le parasite se sépare en deux corpuscules possédant chacun un noyau et un blépharoplaste, ainsi qu'un protoplasma vacuolaire et fortement colorable. Ces formes de division, sont souvent accolées, il en résulte la formation de sortes de zooglées qui peuvent être libres

ou plus rarement incluses dans le protoplasma d'une grande cellule splénique, où les corpuscules se trouvaient primitivement enfermés. Au 4e ou au 5e jour, les parasites deviennent ovalaires ou piriformes : leurs dimensions sont de 7 à 10 μ sur 2 à 6 μ. On voit alors apparaître au voisinage du blépharoplaste, un flagelle qui fait subitement saillie en dehors du corps du parasite. Au début ce flagelle est court, il n'a que 5 à 10 μ plus tard, il peut atteindre une longueur de 22 μ. Il a toujours une épaisseur régulière, sauf tout à fait au début, où il paraît un peu plus épais au point d'insertion. Il se colore en rouge par le Romanovsky.

Les corpuscules flagellés ont des mouvements analogues à ceux des trypanosomes ou mieux des *Herpetomonas* ; ils marchent le flagelle en avant. Plus tard, leur corps s'allonge et devient tout à fait semblable, en apparence, à celui des trypanosomes : leur longueur peut atteindre de 20 à 22 μ sur une largeur d'environ 3 à 4 μ. Leishman n'a pas pu mettre en évidence une membrane ondulante. C'est cette particularité ainsi que la disposition du flagelle qui constitue la différence avec les véritables trypanosomes. Il est pourtant possible que la forme trypanosome typique soit atteinte à un stade ultérieur. Le *Trypanosoma Lewisi*, lorsqu'on le cultive en milieux artificiels n'a pas de membrane ondulante et son flagelle est libre.

Dans les cultures que Leishman a faites avec Statham, les parasites ont gardé leur motilité pendant 4 semaines, puis sont morts. Leishman est arrivé à faire deux ensemencements successifs en inoculant avec une trace de culture originelle du sang humain frais additionné d'acide citrique. La mort des parasites s'est pro-

ENVIRONS DE CALCUTTA. — Route du Vice-Roi.

duite plus rapidement dans ces secondes cultures que dans les cultures originelles.

Nicolle, en étudiant des corpuscules de Leishman obtenus par ponction de la rate, est arrivé à obtenir des cultures permanentes. Ce résultat est des plus intéressants, car jusqu'ici les mises en culture ne réussissaient pas toujours, les parasites mouraient invariablement au bout d'une à deux semaines et le repiquage était impossible : Leishman et Statham seuls avaient réussi une seule fois cette dernière opération. Nicolle avait d'abord essayé de cultiver le sang de ses malades sur le nouveau milieu de Rogers, c'est-à-dire sur sang de lapin citraté et acidifié par l'acide citrique. Deux essais donnèrent des résultats négatifs ; dans le sang conservé à 22°, les parasites vécurent pendant sept jours sans évoluer, puis finirent par disparaître.

Nicolle tenta alors de cultiver les parasites sur le milieu de Novy et Mac Neal, qui n'avait fourni à Rogers que des résultats négatifs. Nicolle, au contraire, a obtenu ainsi d'excellents résultats. A 22°, c'est seulement vers le 7e jour que les parasites commencent à se multiplier dans l'eau de condensation des tubes. Vers le 12e jour, la culture est déjà très abondante. La vitalité des parasites est très grande, car Nicolle les trouve encore très mobiles au bout de trois mois.

Le repiquage des cultures se fait facilement. Nicolle, puis Mesnil et Brémont ont obtenu plus de six passages et tout porte à croire que les repiquages peuvent être continués indéfiniment.

Voici comment Nicolle prépare son milieu : il prend des tubes de gélose ordinaire (bouillon de viande, 1 litre, peptone 10 grammes, sel marin 5 grammes), neu-

tralisée parfaitement puis alcalinisée par 7 cc. de solution normale de soude. Chaque tube est liquéfié à 50-55° et additionné d'un tiers de son volume de sang de lapin prélevé par ponction aseptique du cœur, suivant le procédé de Nicolle. Les tubes sont ensuite inclinés et mis à refroidir pendant une journée. On les cachète à la cire et on les porte 5 jours à l'étuve à 37°, puis 5 jours à l'étuve à 22°. Ces deux séjours ont surtout pour but d'assurer la diffusion des substances nutritives de la partie solide dans l'eau de condensation : en même temps on s'assure ainsi de la stérilité des milieux. L'ensemencement doit être fait aussitôt après le prélèvement du sang splénique : les tubes ensemencés sont cachetés avec le plus grand soin pour éviter la dessiccation. La ponction doit être faite avec une fine aiguille d'acier : l'aiguille et la seringue doivent être stérilisées mais parfaitement sèches.

Dans ses cultures, Nicolle a observé tous les stades évolutifs qui ont été décrits par Rogers (pl. II, fig. 7). Il a toujours vu les deux masses chromatiques disposées de la même manière, la petite du côté du flagelle et la grande du côté de l'extrémité opposée. Elles sont généralement séparées, mais elles peuvent quelquefois se rapprocher et même venir en contact ; dans ce dernier cas, elles peuvent être, soit au centre de l'élément, soit à l'une de ses extrémités. Ou bien elles peuvent être l'une centrale et l'autre périphérique, ou encore chacune à une extrémité.

Dans les formes de multiplication, la division commence par l'une quelconque des deux masses : le flagelle se divise de bonne heure.

Dans les cultures datant d'une douzaine de jours,

Nicolle a remarqué la présence de rosaces (pl. II, fig. 7). Ce phénomène d'agglutination devient de plus en plus fréquent à mesure que la culture vieillit. Dans ces rosaces, les parasites sont agglomérés par leurs flagelles, ceux-ci étant au centre de la rosace.

Comme les autres observateurs, Nicolle a vu les parasites se déplacer le flagelle en avant, mais il n'a pas pu déceler de membrane ondulante.

Pour examiner les parasites, il recueille le liquide de culture et le dépose dans un tube à centrifuger à fond effilé. Il centrifuge après avoir additionné de sérum physiologique. Il aspire ensuite le liquide et le remplace par une nouvelle quantité de sérum physiologique. Après une nouvelle centrifugation, le dépôt est étendu sur lame, fixé à l'alcool absolu et coloré par un procédé à l'azur de méthylène (Giemsa, bleu Borrel-éosine, etc.).

IV. — NATURE BIOLOGIQUE ET POSITION SYSTÉMATIQUE DU PARASITE

Maintenant que nous connaissons l'existence et la localisation du parasite ainsi que son évolution dans les cultures artificielles, nous pouvons préciser sa nature biologique et sa place dans la classification.

Nous sommes en présence de quatre théories différentes.

I. — Dans sa première description des corpuscules trouvés dans la rate, Leishman les considérait comme des trypanosomes dégénérés, à cause de la grande ressemblance de ces parasites avec certaines formes de dégénérescence et d'involution du *Trypanosoma Brucei*

Leishman a modifié ensuite son opinion : il pense que ce sont plutôt des formes d'enkystement ou d'involution, soit d'un trypanosome, soit de quelque autre flagellé. Les travaux de Rogers, de Statham et de Leishman, de Chatterjee, Mackensie et Nicolle, ont d'ailleurs montré, comme nous venons de le voir, que les parasites donnent en culture des formes flagellées.

II. — Laveran et Mesnil, étudiant des préparations envoyées par Donovan ont pensé que le parasite était une Babésie et lui ont donné le nom de *Piroplasma Donovani.* Selon eux les parasites seraient libres ou inclus dans des hématies. Ces hématies parasitées s'altèrent assez rapidement, pâlissent et deviennent granuleuses. Ces auteurs conservent encore aujourd'hui la même opinion et sont à peu près seuls de leur avis. Ils considèrent la gangue, matrice, ou substance fondamentale qui entoure les parasites comme provenant de la destruction des globules rouges qui renfermaient les Babésies et attribuent aux parasites un aspect piriforme. Enfin ils auraient constaté dans des préparations de Donovan que certains parasites trouvés au moment des accès de fièvre dans des hématies du sang périphérique seraient des formes jeunes.

Malgré des recherches minutieuses, aucun autre observateur n'a pu arriver à déceler de parasites dans les globules rouges. En outre dans les figures de Donovan

et de Laveran et Mesnil, la disposition de la chromatine des formes dites endoglobulaires est tout à fait différente de celle que l'on constate dans les parasites de la rate. Enfin Christophers attribue l'aspect piriforme de ces corpuscules à ce qu'ils se présentent souvent de profil et qu'ils ont alors la forme d'une coquille de mollusque bivalve.

III. — Ross, en examinant les préparations de Donovan est arrivé à une opinion qui diffère à la fois de celle de Laveran et de celle de Leishman. Il considère ces parasites comme un nouveau genre de sporozoaires auquel il donne le nom de *Leishmania* en l'honneur de celui qui les a décrits le premier : pour lui, les corpuscules sont des spores et la matrice le résidu du corps des sporozoaires. Il conteste donc au fond l'opinion de Leishman et n'admet pas les relations de ces parasites avec les trypanosomes ; il n'admet pas non plus les conclusions de Laveran et Mesnil en ce qui concerne la situation endoglobulaire des parasites et pense qu'il y a dans ce cas uniquement superposition d'une hématie et d'un parasite.

IV. — Christophers considère d'abord ces corpuscules comme des spores d'une microsporidie ; il convient cependant dans une publication ultérieure, qu'il n'a pu y reconnaître de filament polaire par aucun moyen même par l'éther, l'ammoniaque ou les acides. Il range actuellement ce parasite parmi les flagellés.

Une première question doit être d'abord tranchée, c'est celle du nom que nous devons donner à ce parasite. On sait qu'en vertu de la loi de priorité, c'est le premier nom valable qui doit subsister pour le genre

et pour l'espèce. Le Prof. R. Blanchard a définitivement tranché cette question dans une *Note critique* qu'il a publiée en 1904, au sujet des corpuscules de Leishman. En ce qui concerne le kala-azar il a démontré que conformément à l'opinion de Leishman et de Ross, le parasite ne peut être considéré comme une Babésie. Il ne saurait donc être maintenu dans le genre *Piroplasma* ou plus correctement *Babesia* (1). En effet, la structure de ces parasites avec leurs deux masses chromatiques est complètement différente de celle des Babésies. Ils ne sont jamais inclus dans les hématies. Des frottis de pulpe splénique faits à Londres par R. Blanchard et P. Manson et examinés par eux ne leur ont jamais montré de formes endoglobulaires.

Le seul nom actuel valable est donc le nom de *Leishmania*, créé par Ross en 1903. Le nom spécifique proposé par Laveran et Mesnil étant le premier en date doit être conservé. Le parasite du kala-azar doit donc être nommé *Leishmania Donovani* (Laveran et Mesnil, 1903) (2).

En ce qui concerne la position systématique du *Leishmania*, nous pouvons dire actuellement avec Max Lühe que ces parasites rappellent les *Hæmoproteus* et les *Babesia* parce qu'ils se présentent sous deux formes ; l'une vit aux dépens des cellules de l'hôte ; l'autre est flagellée. Cette dernière n'a pas encore été vue dans le

(1) Le genre *Piroplasma* Patton, 1895, est synonyme de *Babesia* Starcovici, 1893.

(2) L'emploi de la parenthèse indique, conformément aux lois de la nomenclature, que l'être en question a été changé de genre tout en conservant sa dénomination spécifique primitive.

corps humain et ne se développe que dans le sang conservé à l'état stérile ou ensemencé sur milieu approprié.

La forme flagellée des *Leishmania* rappelle les trypanosomes parce qu'elle possède deux noyaux : un gros noyau principal et un petit blépharoplaste. Ce dimorphisme nucléaire existe aussi dans les formes parasites des cellules que l'on a pu trouver chez l'homme. C'est ce qui avait amené Leishman à les rapprocher des trypanosomes, même avant la découverte de la forme flagellée, tandis que d'autres, par exemple Laveran et Mesnil, les rapprochèrent des *Babesia*, à cause de leur forme arrondie. Pourtant les *Leishmania* diffèrent essentiellement des trypanosomes et des hématozoaires de ce groupe par l'absence complète de membrane ondulante. Le blépharoplaste est situé près de l'extrémité antérieure du corps et il en part un court flagelle, colorable en rouge par le Romanovsky ; ce flagelle dans le court trajet qu'il effectue dans le corps du parasite est simplement plongé dans le protoplasma, puis devient libre. Par suite de cette structure spéciale de l'appareil locomoteur, les *Leishmania* ne peuvent être rangés directement dans la famille des *Trypanosomidæ*. Il est préférable de leur réserver provisoirement une place à part dans la classification : cela résulte aussi de ce que, contrairement, aux autres hématozoaires, les *Leishmania* envahissent non pas les hématies, mais les macrophages de la rate et les cellules endothéliales des vaisseaux. Pourtant, ces organismes paraissent se multiplier par division longitudinale, comme les autres flagellés.

V. — INOCULATIONS EXPERIMENTALES

Jusqu'à ces derniers temps, tous les essais d'inoculations expérimentales étaient restés infructueux. On avait inoculé par toutes les voies, sous-cutanée, intrapéritonéale et digestive, les animaux les plus divers, soit avec de la pulpe splénique, soit avec des cultures renfermant des formes flagellées, les résultats avaient toujours été négatifs.

Nicolle ayant remarqué que les enfants atteints de kala-azar en Tunisie étaient constamment en contact avec des chiens, a eu l'idée d'expérimenter sur cet animal. Un chien fut donc inoculé dans le foie et dans le péritoine avec une goutte de sang splénique diluée dans un centimètre cube de solution de citrate de sodium à 2 p. 100. Aucun symptôme apparent n'en étant résulté et l'examen du sang restant négatif, le même animal fut inoculé six mois plus tard avec un fragment de rate recueilli à l'autopsie du même enfant et broyé dans l'eau physiologique. L'animal continua à ne présenter aucun symptôme apparent et fut sacrifié au bout de 80 jours, soit 159 jours après la première inoculation. A l'ouverture du cadavre, Nicolle ne constate aucune altération apparente des organes ; c'est à peine si la rate est légèrement hypertrophiée ainsi que le foie. Par contre, la moelle osseuse est très abondante et très rouge. Il n'y a aucune lésion du tube digestif et rien du côté des ganglions.

Mais l'examen microscopique de frottis faits avec la rate, le foie, la moelle osseuse et les ganglions mésentériques démontre la présence de corpuscules de Leishman. Ces parasites sont très abondants dans la moelle osseuse ; ils sont un peu moins nombreux dans la rate, plus rares dans le foie et exceptionnels dans les ganglions lymphatiques. Ils sont identiques à ceux que renferment les préparations faites avec la pulpe splénique de l'enfant atteint de kala-azar. Ils sont libres ou inclus dans de grandes cellules mononucléaires mais jamais on ne les voit ni dans des hématies ni même dans des leucocytes polynucléaires. L'examen des coupes confirme entièrement ces résultats. Les parasites sont exclusivement intracellulaires et logés dans des cellules qui paraissent toutes provenir des cellules endothéliales des vaisseaux. Les rétrocultures sur milieu Novy-Neal, faites avec du sang splénique, furent positives au bout de sept jours. Enfin, tout récemment, Nicolle a pu infester avec succès, au moyen de virus humain, un singe (*Macacus sinicus*). L'animal est mort en trois mois ; l'examen microscopique de la rate, du foie et de la moelle osseuse a démontré la présence de corpuscules de Leishman. Ces premiers résultats démontrent la possibilité de l'étude expérimentale du kala-azar et vont faire faire de grands progrès à nos connaissances sur l'étiologie de cette affection.

IV. — ÉTIOLOGIE

Dès que Leishman eut découvert le parasite du kala-

azar, on se mit à rechercher de toutes parts comment ce parasite pouvait arriver chez l'homme. Le rapprochement établi par Leishman entre ce parasite et les trypanosomes attira d'abord l'attention du côté de ce groupe. Bentley, après de nombreuses recherches, découvrit des trypanosomes dans le sang d'un poisson qui vit dans les mares et les marécages avoisinant les villages atteints par le kala-azar : il remarqua que ce poisson ne renferme pas de trypanosomes dans les parties de l'Assam, indemnes de l'endémie.

Mackensie portant son attention sur l'origine hydrique de la maladie remarque que la forme endémique ne se rencontre chez les indigènes de la ville de Dum-Dum que chez ceux qui emploient pour la cuisine et la boisson l'eau malpropre des mares qui se trouvent autour de leurs villages ; ils se baignent dans ces mares et les souillent de toutes les manières possibles. Au contraire, les indigènes qui prennent leur eau dans les conduites des cantonnements militaires sont beaucoup plus rarement malades. Ces deux remarques portent à croire que la souillure des eaux d'alimentation par les matières fécales joue un rôle dans la propagation de l'infection.

D'autre part, il est permis de penser que l'hôte intermédiaire du *Leishmania* doit être un animal à sang froid, à cause de la facilité avec laquelle se fait le développement des formes flagellées à basse température. On a donc cherché quel pouvait être le rôle des insectes piqueurs. Dans cet ordre d'idées, les recherches de Patton semblent avoir démontré que certaines punaises pourraient jouer le rôle d'agents transmetteurs. Patton ayant fait piquer des malades à Madras par divers insectes a trouvé des parasites dans l'intestin du

pou de tête (*Pediculus capitis*), et d'une punaise des lits (*Cimex rotundatus* Signoret). Dans ce dernier insecte seul, Patton a pu observer, en un cas, une partie de l'évolution du parasite, y compris le développement de formes flagellées et allongées. Les malades qui ont été piqués présentaient de nombreux parasites dans le sang périphérique : ces parasites étaient localisés dans les leucocytes polynucléaires ; dans un examen, 359 parasites furent comptés sur un seul frottis : certains polynucléaires en renfermaient jusqu'à six. Il est à noter que, chez ces malades, le kala-azar avait pris une allure rapide qui amena leur mort en 4 à 5 mois.

Ces conditions particulières permirent à Patton d'infecter facilement des punaises. Dans l'intestin de ces animaux, disséqués au bout de six jours, on trouva un certain nombre de parasites non modifiés, tandis que d'autres s'étaient transformés en formes flagellées. La multiplication peut se faire de deux façons différentes : ou bien les parasites produisent rapidement un flagelle et se divisent longitudinalement, ou bien on assiste à des divisions répétées du noyau et du blépharoplaste, aboutissant à la formation d'une rosette qui donne finalement de 4 à 8 nouveaux parasites. Ce dernier mode de multiplication rapide paraît être le plus fréquent chez la punaise. Ici donc, contrairement à ce que nous avons vu à propos des cultures de Nicolle, la formation des rosettes ne serait pas un processus d'agglutination mais bien de multiplication ; d'ailleurs Patton a vu les flagelles apparaître à la périphérie de la rosette.

Ces parasites peuvent donc se multiplier soit avant, soit après la formation du flagelle.

En ce qui concerne la naissance de ce dernier, Patton,

de même que Leishman, l'a vu naître non directement du blépharoplaste, mais aux dépens d'une vacuole qui se forme tout près de ce dernier. Cette vacuole se colore en rose par le Romanovsky.

En résumé, les parasites peuvent, dès le second jour, soit émettre leur flagelle, soit se transformer en rosettes ; dans ce dernier cas, le développement peut être terminé en 3 jours. Dès le 5e jour, par suite de divisions longitudinales répétées, on ne trouve plus que de minces formes flagellées. Cette évolution a eu lieu entre 22 et 27 degrés. D'après Patton, le développement se fait aussi bien chez les punaises mâles que chez les femelles.

Ces observations suffisent, d'après cet auteur, à expliquer pourquoi la maladie semble attachée à certaines maisons. Le parasite pourrait séjourner quelque temps dans le tube digestif des punaises sans se développer : les nymphes qui mettent de 7 à 10 semaines pour arriver à maturité peuvent ingérer des parasites peu après leur éclosion, et, comme elles ne sucent du sang qu'une fois entre chaque mue, on voit que l'infection peut rester très longtemps attachée à une même maison. Patton n'a pu encore découvrir si le parasite est transmissible héréditairement comme c'est le cas pour d'autres protozoaires.

Tout récemment les travaux de Nicolle ont attiré l'attention sur une autre voie d'infestation. En étudiant le kala-azar chez les enfants, en Tunisie, cet observateur avait été amené à soupçonner l'origine canine de cette maladie. Une inoculation positive, dont nous avons plus haut rapporté les détails, était venue encore renforcer cette hypothèse. L'examen de chiens vivant dans l'entourage des enfants malades, avait montré, chez ces ani-

maux, la probabilité de l'existence d'une maladie indéterminée. Aussi Nicolle a-t-il entrepris d'examiner systématiquement à ce point de vue les chiens de la fourrière de Tunis. Sur 92 autopsies Nicolle rencontra un cas positif de kala-azar spontané, ou plutôt un cas d'infestation spontanée produit par des parasites semblables à ceux du kala-azar. L'aspect des viscères était presque normal : c'est l'examen microscopique seul, qui décela la présence des *Leishmania* dans la rate et la moelle osseuse. Les cultures sur milieu Novy-Neal furent positives. Pourtant, l'examen des viscères des chiens qui avaient été en contact avec les malades, a jusqu'ici, toujours été négatif.

Si cette maladie du chien est bien réellement identique au kala-azar, elle doit se transmettre à l'homme par un insecte piqueur ou suceur, très probablement par les puces.

Au cas où la possibilité de la transmission du chien à l'homme serait confirmée des mesures prophylactiques sévères s'imposeraient, d'une part en raison de la gravité de la maladie et de son extension possible, d'autre part en raison de la difficulté de faire le diagnostic chez le chien. En effet cet animal paraît à peine malade et il est très difficile de déceler les *Leishmania* dans sa circulation périphérique.

Les expériences de Patton sur les punaises d'une part, les travaux de Nicolle sur le kala-azar du chien, d'autre part ,sont les seules données certaines que nous possédions sur l'étiologie probable du kala-azar.

Nous allons passer en revue d'autres données moins précises mais dont l'importance n'est pas à négliger

en vue des recherches futures et de la prophylaxie actuelle.

L'allure chronique de la maladie et la difficulté de faire un diagnostic précoce rendent très difficile la solution du problème étiologique. On ne peut encore faire que des hypothèses sur la façon dont les parasites pénètrent chez l'homme. Outre la voie cutanée, ils peuvent encore emprunter le tube digestif : l'infestation par la bouche peut se faire soit par l'intermédiaire de l'eau de boisson souillée par les déjections d'individus atteints d'ulcérations intestinales, soit par des poissons mal cuits, en supposant que ceux-ci puissent servir d'hôte intermédiaire au parasite.

Nous ne savons pas non plus comment les parasites sortent du corps, car on ne les a trouvés dans aucune sécrétion ou excrétion. Leur répartition dans les tissus peut seule donner des indications sur la façon dont ils passent dans leur milieu extérieur. Ainsi la constatation des parasites dans les tissus qui environnent les ulcérations intestinales, permet de penser qu'ils sont expulsés avec les matières fécales. Leur présence dans les reins, bien qu'ils y soient en très petit nombre et localisés dans les capillaires, porte à croire qu'ils peuvent à l'occasion passer dans l'urine. Leur présence occasionnelle dans les poumons rend indispensable l'examen minutieux des expectorations, surtout que les complications pulmonaires ne sont pas rares au dernier stade de la maladie. Enfin, comme les parasites ont été trouvés au niveau de la peau dans des papules et des ulcérations, il est probable que c'est encore une des voies d'élimination qui peut souiller l'eau et le sol ou infester les insectes piqueurs.

Quoi qu'il en soit, depuis que la forme épidémique du kala-azar est connue, les médecins aussi bien que les indigènes considèrent cette maladie comme contagieuse. Il est certain que c'est l'homme qui la transporte de localité en localité et qu'elle reste rarement confinée à un seul foyer dans une seule famille. Les recherches minutieuses de Rogers et des autres ne laissent aucun doute sur ce point. Mais il n'est pas possible que cette maladie soit contagieuse ou infectieuse dans le sens d'une transmission directe d'un individu à un autre ; celle-ci est incompatible avec ce que nous savons de l'histoire des *Leishmania*. Ce qu'on sait de l'épidémiologie de cette maladie montre clairement qu'une personne atteinte de la forme épidémique transporte avec elle le virus dans les endroits où elle va séjourner et que les personnes qui vivent dans la même maison qu'elles sont atteintes les premières. Certaines maisons et certaines localités restent pendant longtemps dangereuses à habiter.

D'après Leishman : Beaucoup de faits rappellent la manière dont se répand l'uncinariose et confirment l'opinion que chez la plupart des peuples orientaux la souillure si fréquente du sol des maisons et des lieux habités est le premier anneau de la chaîne formée par les divers facteurs de l'infestation. En Assam, le sol est rarement sec et il en est généralement de même dans les autres foyers de la maladie. La souillure du sol et l'accumulation d'eau stagnante qui sont constantes autour des habitations sont très favorables au développement ultérieur des parasites qui sont sortis du corps. S'il y a un hôte intermédiaire, il faudra le chercher dans le voisinage immédiat des habitations dans l'eau, l'air ou le sol ».

Notons encore quelques détails concernant les conditions dans lesquelles se fait la contagion.

a. — Y a-t-il immunité de race ? Tant qu'on a connu que la forme épidémique de kala-azar, les blancs passaient pour jouir d'une immunité complète. Depuis qu'on a reconnu l'identité des deux formes épidémique et endémique, il est devenu certain que les blancs ne sont pas à l'abri de cette maladie. Leishman est persuadé que cette affection n'est pas rare chez les soldats anglais des Indes et qu'un grand nombre de cas de mort mis sur le compte de la cachexie paludéenne, de la dysenterie chronique, etc, sont dus en réalité au Kala-Azar.

b. — Les deux formes épidémiques et endémiques, s'attaquent à tous les âges et aux deux sexes, de préférence pourtant aux jeunes adultes. On a souvent remarqué que tous les membres d'une même famille, parents et enfants, sont tous atteints.

c. — Le cours de la maladie étant très lent et la durée de la période d'incubation n'étant pas connue, il est très difficile d'évaluer l'influence que les saisons, le climat, l'humidité, etc., peuvent avoir sur la répartition de maladie. Il semble qu'en Assam les nouveaux cas éclatent de préférence pendant la saison des pluies, d'avril à juin, et que les cas de mort soient plus fréquents au commencement ou à la fin de la saison des pluies, comme si les malades, après avoir heureusement passé la partie la plus froide de l'année, avaient une rechute à laquelle ils succombent (Rogers).

Les mauvaises conditions hygiéniques, la pauvreté, l'entassement dans les maisons, etc., favorisent l'éclosion de la maladie ainsi que son développement. Les

Planche V. — Haute vallée du Brahmapoutre.

fumeurs d'opium paraissent être moins atteints que les autres. Un long séjour dans des régions humides ne paraît conférer aucune immunité. Les plus anciens habitants sont souvent atteints les premiers, lorsqu'une épidémie éclate dans un village, ce qui est contraire à ce qu'on voit dans le paludisme.

En résumé, d'après ce que nous savons à l'heure actuelle, le kala-azar est une maladie causée par un protozoaire du groupe des Flagellés, le *Leishmania Donovani*. Les symptômes essentiels sont une fièvre continue et irrégulière, un amaigrissement progressif, une anémie et surtout une leucopénie intenses, une splénomégalie très accentuée accompagnée d'hypertrophie du foie et souvent de lésions intestinales spécifiques. Les malades meurent de cachexie.

Le diagnostic ne peut être fait que par l'examen de la pulpe splénique, obtenue par ponction aspiratrice à l'aide d'une seringue : les frottis obtenus à l'aide de cette pulpe sont colorés par le mélange d'azur de méthylène et d'éosine : le diagnostic sera positif lorsqu'on aura constaté la présence des *Leishmania*, caractérisés par leur situation dans les grands macrophages et par leurs deux masses chromatiques. Des cultures, faites par la méthode de Nicolle, confirmeront ce diagnostic.

A l'autopsie, on constate que les parasites sont localisés dans la rate, le foie, la moelle osseuse, les ulcérations intestinales et cutanées. Ils sont plus rares dans les autres organes ainsi que dans le sang périphérique. Dans la rate, le foie, la moelle osseuse, l'intestin, la peau, ils sont toujours localisés dans de grandes cellules mononucléaires, la plupart du temps d'origine en-

dothéliale. Quand les *Leishmania* se trouvent dans le sang périphérique, ils sont surtout abondants dans les polynucléaires, mais jamais on ne les trouve dans les hématies.

Au point de vue de l'étiologie nous ne possédons que trois données certaines :

1° Le kala-azar est certainement une maladie transmissible, mais on ne connaît pas comment se fait cette transmission.

2° Les punaises peuvent être incriminées, car Patton a observé l'évolution du parasite dans le tube digestif du *Cimex rotundatus*.

3° Le chien est sensible au kala-azar et peut en être atteint spontanément. (Nicolle).

CHAPITRE II

ANÉMIE SPLÉNIQUE INFANTILE A LEISHMANIA INFANTUM NICOLLE, 1908

L'étude que nous venons de faire du kala-azar a montré que cette maladie n'avait pas une prédilection spéciale pour les enfants en bas âge, du moins dans l'Inde, en Chine, aux Philippines, en Egypte et en Arabie.

Au contraire, en Tunisie, Nicolle, Cathoire et Cassuto ont constaté l'existence d'une affection spéciale, atteignant exclusivement les enfants de moins de deux ans, et caractérisée par la présence, dans la rate des petits malades, de parasites identiques au *Leishmania Donovani*.

Le premier cas fut observé par Cathoire, en 1904. Il s'agissait d'un enfant français de neuf mois qui venait de succomber à La Goulette à une affection mal définie. L'examen de frottis faits à l'autopsie avec la rate de cet enfant permit d'y constater la présence de corpuscules de Leishman.

A cette première observation viennent se joindre trois autres cas recueillis par Nicolle et Cassuto, par Nicolle et Naamé et par Nicolle et Conseil. Toutes concernent des enfants habitant Tunis ou La Goulette : les trois premiers sont des enfants français, le quatrième un enfant indigène.

Chez tous la maladie suit à peu près la même marche : elle débute par des troubles gastro-intestinaux fébriles, puis la fièvre continue, irrégulière, en même temps que commencent l'hypertrophie de la rate et l'anémie. Les petits malades se cachectisent de plus en plus et finissent par mourir.

Outre ces symptômes essentiels, signalons encore la présence de grosses vésicules remplies de liquide clair, apparaissant par poussées successives, à la suite d'accès fébriles, des œdèmes d'abord fugaces, puis persistants, des épistaxis, des éruptions purpuriques, tous symptômes que nous avons déjà noté à propos du kala-azar.

Nicolle a pu faire une étude parasitologique très complète des deux cas observés par lui avec Cassuto et Naamé. Dans le sang splénique prélevé pendant la vie, il a rencontré de nombreux *Leishmania*, soit isolés, soit intracellulaires, dans de grandes cellules mononucléaires très fragiles et dans des sortes de gangues qu'il considère comme des débris de mononucléaires. Nicolle a pu voir tous les intermédiaires entre les cellules à *Leishmania* intactes et les fragments plus ou moins roulés ou écrasés par l'action mécanique du frottis. Certains de ces fragments peuvent avoir les dimensions d'une hématie ; mais ce protoplasma leucocytaire est toujours basophile et ne présente jamais les réactions colorantes des hématies. Nicolle nie donc que les *Leishmania* puissent se trouver dans les globules rouges. Ces constatations sont identiques à celles de Christophers (voir p. 29-30).

Dans le sang périphérique, Nicolle a constaté un accroissement du nombre des grands mononucléaires, avec

diminution proportionnelle des polynucléaires. Il a rencontré une fois un grand mononucléaire renfermant cinq *Leishmania*.

L'examen des frottis faits à l'autopsie avec la rate et le foie montre que les parasites sont localisés dans les cellules endothéliales des capillaires hypertrophiés. Quelques parasites ont été vus dans les ganglions mésentériques. Aucun n'a été constaté dans le rein, le pancréas, l'intestin, le poumon.

C'est en étudiant ces cas de kala-azar infantile que Nicolle est arrivé à obtenir les cultures et les résultats expérimentaux que nous avons relaté.

Au point de vue morphologique, les corpuscules de Leishman observés par Nicolle chez ces deux malades paraissent identiques aux parasites décrits par les auteurs anglais dans le kala-azar. Voici d'ailleurs comment il s'exprime à ce sujet :

« Examinés dans les frottis de rate et dans les coupes d'organes, ils se présentent avec les mêmes caractères ; les cellules qui les contiennent sont les mêmes cellules : globules mononucléaires et cellules endothéliales des vaisseaux. En culture, la ressemblance avec les formes flagellées découvertes par Rogers est également complète. On ne saurait trouver d'autres caractères différentiels que l'impossibilité où nous avons été de faire pousser nos parasites en sang citraté et l'impuissance de Rogers à cultiver les siens sur milieu de Novy-Neal. Cette différence tient sans doute à des détails de technique que notre savant collègue et nous avons involontairement négligés. Nous tenterons à nouveau la culture en sang citraté et nous ferons connaître les résultats que nous avons obtenus.

« Nous avons pu examiner une des préparations de frottis de rate du cas de Cathoire, le parasite y offre les mêmes caractères que sur les nôtres. Il s'agit donc, dans les trois cas tunisiens, d'un parasite sinon identique du moins impossible à distinguer au point de vue morphologique des corps découverts par Leishman dans le kala-azar. Seule l'étude expérimentale (inoculation, vaccination réciproque), si elle est possible, permettra d'identifier totalement ou de séparer ces organismes si voisins.

« Si nous comparons d'autre part les symptômes présentés par nos malades avec le tableau clinique que décrivent les auteurs anglais dans le kala-azar, là similitude est tout aussi complète.

« Le kala-azar se caractérise en effet par les symptômes suivants : fièvre irrégulière, anémie progressive, amaigrissement extrême, troubles digestifs, hypertrophie considérable de la rate, hypertrophie moindre du foie, œdèmes transitoires, et d'une façon moins constante par des hémorrhagies par diverses voies, une éruption pétéchiale, la coloration bronzée de la peau (d'où le nom de la maladie : kala-azar, fièvre noire), des douleurs rhumatoïdes. La quinine et les sels sont sans action sur l'évolution de la maladie dont la terminaison presque fatale est la mort.

« Abstraction faite de la coloration bronzée de la peau, signe d'importance secondaire, inhérent probablement à la couleur de la peau des Hindous (dans les 3 cas tunisiens, il s'agissait d'enfants français), le tableau symptomatique est exactement celui qu'ont présentés nos malades. Si nous avions à résumer en particulier l'observation de notre premier malade, la seule com-

plète, nous pourrions (coloration cutanée mise à part), ne rien changer au tableau que nous venons de reproduire.

« Le kala-azar, découvert dans les Indes anglaises, n'est pas absolument spécial à ce pays ; des cas en ont été observés et décrits en Chine, aux Philippines, en Arabie, en Egypte, et tout récemment en Crète. L'existence en Tunisie de cette maladie ne serait donc pas un fait extraordinaire. C'est d'ailleurs sous le nom de kala-azar que nous avons présenté à l'Académie de médecine de Paris, Cassuto et moi, l'observation de notre premier malade. Encore maintenant, nous serions tout prêts à identifier les cas observés en Tunisie avec la maladie asiatique, si ces cas ne présentaient tous trois une particularité très spéciale : l'âge des malades. Il s'agit, en effet, dans ces trois cas, de tous jeunes enfants ; à l'époque où ils ont commencé à être malalades, leur âge était respectivement de cinq, six, dix-huit et vingt mois. Or, la notion d'âge ne pourrait jouer aucun rôle dans l'étiologie du kala-azar, qui, aux Indes, frappe surtout les adultes.

« Des quatre cas observés en Egypte, trois concernent également des adultes, le quatrième un garçon de 14 ans ; le cas récent découvert en Crète, est celui d'un soldat. L'avenir fera voir si le hasard seul a fourni à l'observation des médecins tunisiens comme premiers malades trois jeunes enfants (1).

« En attendant, nous estimons qu'il y a lieu de faire des réserves, et, si nous devions ranger nos observations sous une étiquette clinique déjà connue, ce n'est pas du kala-azar, maladie plutôt asiatique, que nous les ferions relever mais de certains cas d'anémie splénique infantile, étudiés plus spécialement en Italie.

(1) G. J. Stoney Archer, A case of kala-azar contracted in Crete, *Journ. roy army med. corps*, IX, p. 287-290, 511-513, 1907.

« L'anémie splénique infantile, décrite pour la première fois par *Enoch* (1881), est également désignée sous les noms d'anémie splénique infectieuse, anémie pseudo-leucémique des enfants. Elle a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, principalement en Italie, où la maladie paraît être plus fréquente ou plus connue. Parmi les auteurs qui l'ont plus spécialement étudiée, nous devons citer *F. Fede* qui lui a consacré une série de publications à partir de 1888, *G. Somma*, *V. Jaksh*, enfin *Pianese*.

« L'anémie splénique infantile est une affection de tous jeunes enfants (1re et 2e année). *Fede* distingue deux formes, l'une fébrile, l'autre non fébrile. Cette dernière correspond au type décrit par Enoch ; elle se caractérise par l'hypertrophie de la rate, de légers œdèmes siégeant à la face et aux extrémités, un amaigrissement et une anémie profonde ; il y a des troubles digestifs, parfois des hémorrhagies et une éruption pétéchiale ; l'appétit peut être conservé ; les urines ne présentent jamais d'albumine.

« La seconde forme, la plus importante au point de vue qui nous occupe, se caractérise, pour *Fede*, par une fièvre très irrégulière, de type variable, continue, rémittente ou intermittente, procédant par poussées, alternant avec des périodes d'apyrexie, et durant des mois. Il existe des troubles gastro-intestinaux en particulier de la diarrhée, quelquefois de l'ictère. La rate est volumineuse, le foie hypertrophié. Les lésions sanguines consistent dans la diminution du nombre des globules rouges (1.600.000 dans certains cas) ; le nombre des globules blancs et la formule leucocytaire seraient variables ; les éosinophiles sont absents. La ma-

ladie se termine généralement par la mort. L'autopsie ne montre rien de bien spécial.

Dans ses deux formes, l'anémie splénique infantile se distingue des anémies leucémiques par l'absence de toute hypertrophie ganglionnaire. L'étiologie en est obscure ; *Cardarelli* en aurait rencontré plusieurs cas chez des enfants de la même famille.

« Il ne semble pas qu'il existe une barrière bien nette entre les deux formes décrites par *Fede*. Nous serions plutôt portés, d'après ce que nous avons lu, à considérer l'anémie splénique infantile comme une étiquette sous laquelle se cachent des maladies diverses que le progrès de nos connaissances nous apprendra à différencier, ce que nous ne savons encore faire actuellement.

« *Pianese*, dont l'opinion se rapproche de la nôtre, donne, d'après des cas observés par lui, une description brève et générale qui permettrait de les ranger plutôt dans la seconde classe de *Fede*.

« Les premières recherches expérimentales pratiquées sur l'anémie splénique infantile ont fait attribuer cette maladie à diverses bactéries isolées de la rate à l'autopsie. *Pianese*, lui-même, avait autrefois décrit comme agent causal de l'infection un microbe qu'il identifie aujourd'hui avec le *Bacterium coli*. Il fut conduit à abandonner sa première hypothèse à la suite des résultats que lui fournit l'autopsie d'un jeune enfant, pratiquée dans des conditions exceptionnelles, une heure seulement après la mort. Les cultures faites avec la pulpe splénique restèrent stériles ; il n'existait dans les organes aucune bactérie libre, tandis que certaines cellules de la rate, du foie, et de la moelle osseuse étaient remplies

de granulations spéciales se teignant par les couleurs basiques.

« Dans quatre autres cas, *Pianese* retrouva plus tard des figures analogues. Par contre, l'examen des sept autres malades ne lui donna que des résultats négatifs.

« Les corpuscules intracellulaires observés par *Pianese* sont pour lui des éléments de nature spéciale. Ils mesurent de 3 à 4 μ. Leur structure, mal visible lorsque ces corps sont très nombreux et en contact, devient au contraire manifeste lorsqu'ils sont rares et écartés ; on leur reconnaît alors un nucléole central, arrondi, bien délimité, basophile et un protoplasma acidophile, tantôt homogène, tantôt granuleux, nettement entouré par une membrane.

« Ces corps sont généralement arrondis ; le nucléole occupe dans ce cas, une position centrale, mais ils peuvent être ovales ou piriformes, le nucléole devient alors excentrique. Sur certains éléments plus allongés, il prend la forme d'un bâtonnet. On peut compter jusqu'à cinquante corpuscules par cellule ; leurs dimensions égales chez un même hôte, varieraient d'une cellule à l'autre. Les éléments parasités mesurent de 25 à 30μ ; leur noyau représente des altérations variées ; ils siègent dans la pulpe splénique entre les lacunes sanguines ou autour d'elles, jamais dans les follicules ; dans le foie, ils sont toujours situés entre les capillaires sanguins ; dans la moelle osseuse, ils n'offrent pas de dispositions spéciales. Groupés dans la moelle des os et dans la rate, ils sont presque toujours isolés dans le foie. En raison de leur caractère, l'auteur les considère comme des cellules endothéliales

plus ou moins modifiées. Le sang périphérique ne présente ni corpuscules libres ni cellules parasitées.

« Cette description donnée, *Pianese* discute sur la nature de ces corps. Il se refuse à y voir des produits d'origine cellulaire ou des bactéries. Il incline plutôt à penser que ce sont des protozoaires et, comme il vient d'avoir connaissance des premiers travaux de *Leishman* et *Donovan*, ses doutes font place à une brusque certitude et il conclut à l'identité de ces corpuscules avec les formes parasitaires décrites dans le kala-azar.

Il suffit de rapprocher ces constatations des descriptions que nous avons données de nos cas pour se rendre compte qu'il y a entre elles une identité parfaite mais que les préparations de *Pianese*, colorées par une méthode imparfaite ne pouvaient entraîner une conviction définitive ; le grand et le petit karyosome, si caractéristique des corps de Leishman, n'ont pas été observés par l'auteur ou plutôt confondus et décrits comme les formes variables d'un même et unique nucléole.

« Les déductions de *Pianese* n'en sont pas moins justes. De bonnes observations cliniques et de constatations microscopiques incomplètes, il a tiré une conclusion exacte à laquelle les trois observations tunisiennes et les recherches expérimentales dont deux d'entre elles ont été le point de départ (examen microscopique, cultures), viennent donner une valeur indiscutable.

« Si nos recherches personnelles et celles qui leur feront suite doivent pour conséquence d'amener les médecins à dégager du bloc encore confus de l'anémie splénique infantile, une maladie spéciale, voisine du kala-azar et non identique à lui, il serait juste d'attribuer le premier mérite de cette conception aux tra-

vaux de *Guiseppe Pianese* et de ses collègues de l'école de Naples ».

Nicolle conclut donc qu'il existe en Tunisie une infection spéciale dont on ne connaît encore que 5 cas. Quatre concernent des enfants de moins de deux ans ; trois sont des enfants européens, de nationalité française ; le quatrième est un enfant indigène ; le cinquième est un enfant de 6 ans, malade depuis environ 20 mois.

Pour lui, cette maladie rappelant le kala-azar par ses symptômes, paraît identique à certains cas d'anémie splénique infantile, décrits plus particulièrement dans le sud de l'Italie. La terminaison ordinaire paraît être la mort. Pourtant, dans l'observation recueillie par Nicolle et Cassuto, l'atoxyl a paru donner certains résultats : à la suite d'injections faites par séries de trois jours consécutifs avec repos intercalaires de dix jours, l'état général de l'enfant s'améliora notablement et rapidement, en même temps que diminuait la splénomégalie. Il semble que les résultats pourraient être définitifs si le diagnostic était fait à temps et si l'on pouvait intervenir dès le début. Ce diagnostic n'est actuellement possible que par la ponction de la rate, pratiquée pendant la vie.

L'agent pathogène de cette maladie est un protozoaire impossible à distinguer morphologiquement du *Leishmania Donovani*. Ce parasite est intracellulaire et paraît siéger presque exclusivement dans l'endothélium des vaisseaux. Ce parasite a été cultivé facilement par Nicolle dans l'eau de condensation des tubes de milieu Novy-Neal (gélose au sang). Les repiquages sont aisés : Les formes obtenues sont des flagellés du type *Herpetomonas*, à

un seul flagelle antérieur, à blépharoplaste antérieur et sans membrane ondulante. Ces formes flagellées sont identiques à celles qui ont été décrites par Rogers.

Ce parasite est inoculable au chien, comme nous l'avons dit à propos du kala-azar. De plus Nicolle a trouvé chez le chien, en Tunisie, un cas d'infection spontanée à *Leishmania*. On peut donc penser au cas où ce parasite serait identique à celui de l'infection splénique infantile, que le chien servirait de réservoir de virus et serait le point de départ de la maladie humaine.

Nicolle propose de nommer *Leishmania infantum* Nicolle, 1908, l'agent des cas d'infection splénique infantile voisins du kala-azar, observés en Italie et dans la régence de Tunis. Cette dénomination est utile pour distinguer le parasite de cette affection qui paraît être bien définie. Ce nouveau nom pourra être conservé tant qu'on n'aura pas démontré l'identité absolue, aux points de vue morphologique et pathologique, du *Leishmania infantum* et du *Leishmania Donovani*.

CHAPITRE III

LE BOUTON D'ORIENT

Dermatose à Leishmania furonculosa (Firth, 1891)

I. Définition et distribution géographique

Le bouton d'Orient n'est autre chose qu'un granulome ulcéreux de la peau de nature particulière, endémique en certaines régions tropicales. Il est caractérisé par une papule initiale qui se desquame, se recouvre d'une croûte et aboutit finalement à la formation d'un ulcère indolore à extension lente. Après avoir duré pendant des mois, cet ulcère guérit et laisse une cicatrice déprimée. Cette lésion est inoculable et confère une remarquable immunité contre une seconde attaque.

Unna considère cette maladie comme une inflammation chronique, sérofibrineuse de la peau dans toute son épaisseur : dans la partie centrale il se produit une nécrose et un ramollissement qui finissent par produire une ulcération. Le tout ressemble un peu à certaines syphilides tertiaires tubéreuses.

Cette maladie porte des noms différents suivant les pays : bouton d'Orient, d'Alep, de Delhi, de Multan, de Biskra, du Nil, d'Egypte, du Sahara ; ulcère de l'Yémen,

du Pendjab, etc. La variété même de ces noms, indique l'étendue de la distribution géographique de cette maladie. Elle existe dans le nord de l'Afrique, depuis le Maroc jusqu'en Egypte en y comprenant les oasis sahariens ; en Asie-Mineure, en Syrie, en Mésopotamie, puis en Arabie et sur la côte africaine de la mer rouge ; dans les provinces du sud de la Perse (Téhéran, Kaschan, Ispahan), et dans le Caucase, surtout dans les districts de Tiflis et d'Elisabethpol. Liebert l'a observé en Crimée chez les Tartares et il existe encore dans le Turkestan, l'Afghanistan et le Beloutchistan.

Le bouton d'Orient est répandu partout dans les provinces du nord-ouest de l'Inde orientale, où il y a de vastes étendues de régions humides et marécageuses. On peut supposer aussi qu'il existe dans les îles de l'Inde orientale, dans le nord de l'Inde, la Chine, la Polynésie et la Nouvelle-Zélande quoiqu'on n'ait pas à ce sujets, d'après Hirsch, de renseignements précis. On doit même le rencontrer dans les immenses étendues de la Sibérie et de la Russie, d'après Schwenninger et Buzzi ; d'autres auteurs émettent un doute pour la Sibérie. On n'est pas sûr qu'il existe en Hongrie. On l'a observé sûrement en Crète. Dans ces dernières années, la maladie paraît avoir été importée au Brésil par des émigrants hindous : Juliano et Moreira ont constaté sa présence aux environs de Bahia (Manson).

En étudiant la répartition géographique du bouton d'Orient, il faut bien remarquer que dans tous les pays où on l'a signalé il existe dans des localités bien délimitées et fait complètement défaut dans les environs immédiats. Ces localités se trouvent principalement aux bords des fleuves et dans les dépressions marécageu-

ses : dans le Sahara et le désert syriaque c'est au niveau des oasis bien arrosés ; au Maroc, c'est surtout dans le bassin du fleuve Maluja ; au bord de la mer Rouge c'est le rivage.

Par exemple en Algérie, d'après Raynaud, on le trouve fréquemment dans le sud, dans la région des palmiers, mais il disparaît quand on remonte vers le nord, à Batna et à Constantine, on ne le trouve que chez les malades provenant de Biskra et il ne constitue pas dans ces deux villes, de centre endémique. Il est inconnu sur le littoral. Il est fréquent dans les Zibanes, le Djerid et l'Oued Ghir, puis disparaît au voisinage de l'Oued Souf. Il est inconnu chez les Chambaas d'El Oued et les touaregs Hoggar. Les boutons des tirailleurs qui arrivent de Biskra à El Oued se cicatrisent rapidement sans créer de foyer d'endémie.

La profession des individus atteints de préférence montre bien les rapports de la maladie avec l'eau : ce sont presque toujours des pêcheurs, des pêcheurs d'huîtres, des ouvriers des salines ou d'autres individus occupés dans l'eau.

Il n'est pas certain que toutes les affections cutanées décrites par les divers auteurs, dans les régions les plus variées, sous le nom de bouton d'Orient, se rapportent réellement à cette maladie. Beaucoup de ces descriptions ont trait en réalité à de la furonculose, à des syphilides tertiaires gommeuses ou à du lupus. Jeanselme paraît être le seul auteur qui ait cherché à faire le diagnostic différentiel avec la framboesia. Ces deux maladies ne sont certes pas identiques ; mais l'aspect extérieur de même que la structure histologique présentent quelquefois une si grande ressemblance que ceux qui ne

connaissent qu'une seule de ces maladies peuvent facilement les confondre. C'est probablement ainsi, d'après Plehn, qu'il faut interpréter la note de Geber et Gaucher sur la présence du bouton d'Orient au Congo. Plehn, pendant un séjour qu'il a fait au Cameroun a examiné de nombreux cas soit sur place, soit sur de nombreux indigènes venus du Congo. Il n'a jamais vu de véritable bouton d'Orient, tandis que le pian était excessivement abondant, comme chez tous les nègres de la côte occidentale d'Afrique. Au Cameroun même, le bouton d'Orient semble manquer complètement, malgré l'analogie de sa pathologie avec celle de la colonie française voisine. Nous pouvons dire dès maintenant que les découvertes récentes de Wright, Marzinovsky et Bogrov, permettent de faire sans difficulté le diagnostic différentiel.

Nos premières connaissances sur le bouton d'Orient remontent, d'après Hirsch, au niveau du XVIII^e^ siècle. Elles sont dues à Russel, Hasselquist, Holland et Volney qui l'ont décrit sommairement sous le nom de bouton d'Alep. Cette maladie fut étudiée plus spécialement par Alibert, Requin, Guilhon et d'autres au siècle dernier. Les médecins militaires décrivirent sous le nom de clou de Biskra, en 1847, une affection qui ressemblait beaucoup au bouton d'Alep et qui fut d'ailleurs reconnue identique pendant la campagne de Syrie en 1860. Au fur et à mesure de l'expansion coloniale on en trouve sans cesse dans de nouvelles régions. Enfin, depuis une dizaine d'années, cette maladie a été étudiée avec toutes les ressources de la technique histologique.

II. — ÉTIOLOGIE

Le bouton d'Orient est contagieux, mais les conditions de la transmission sont encore très obscures. A côté des inoculations expérimentales positives obtenues par Depéret et Boinet en 1884, puis par Heydenreich dans le Pendjab, par Weber à Biskra, par Vilemin à Alep, on doit enregistrer de nombreux insuccès. Entre autres les essais entrepris pour prouver la contagion directe d'homme à homme ou l'influence des causes locales, climatériques, hydriques ou telluriques, ont presque toujours échoué.

Pourtant, d'après ce que nous avons dit de la distribution géographique, la nature de la localité où se produit l'infestation n'est pas sans influence sur le cours de la maladie : le changement de résidence et le passage à des endroits non infestés amène généralement une guérison rapide.

Au dire des indigènes de beaucoup d'endroits, l'infestation serait produite par des mouches ou des moustiques : en tous cas, le bouton paraît souvent se produire au niveau d'une piqûre d'insecte. On peut accuser aussi la malpropreté, l'entassement, l'emploi de vêtements malpropres ou d'eaux de lavages infestées, de transporter le virus dans les crevasses, les petites blessures, les pustules d'acné, etc. Il est certain qu'en Algérie le bouton se montre surtout de septembre à février, à l'époque où les moustiques abondent. L'affection apparaît presque toujours sur les parties découvertes, ex-

posées aux piqûres. Les insectes peuvent déposer le virus sur les plus petites excoriations cutanées. Legrain attribue nettement à la sécheresse et à l'absence d'insectes l'immunité dont jouit le Souf. Biskra paraît être infecté à cause de l'humidité qui y règne et qui est favorable au développement des insectes piqueurs.

La durée de l'incubation est variable ; dans le cas d'infestation expérimentale elle est de quelques jours mais, d'autre part, on connaît des cas où la maladie est apparue des semaines et même des mois après que le malade avait quitté le foyer d'infection. Peut-être le virus avait-il été transporté sur des objets quelconques et l'infestation avait-elle eu lieu plus tard. L'épidémie du camp de Sathonay, rapportée par Depéret et Boinet, paraît être dûe au transport du virus par des objets souillés.

Au début de l'ère microbienne, on ne manqua pas, pour cette maladie comme pour les autres, d'invoquer l'hypothèse d'un agent microbien. Weyler et Vandyke Carter décrivirent un champignon qu'ils considéraient comme l'agent causal. Boinet et Depéret, Duclaux et Heydenreich, puis Leloir, décrivirent des microcoques qu'ils croyaient spécifiques. Auché et Le Dantec crurent trouver des streptocoques particuliers.

Le véritable agent du bouton d'Orient avait été décrit dès 1876 par Lewis et Cunningham. Cette question a été définitivement élucidée dans la *Note critique* du professeur R. Blanchard que nous avons déjà citée à propos de la nomenclature du *Leishmania Donovani*. Ces deux observateurs trouvèrent aux Indes, dans le tissu même de l' « ulcère oriental », des productions spéciales qu'ils ne considérèrent pas comme des para-

sites et qu'ils interprétèrent comme des cellules lymphoïdes à noyaux multiples. Il est hors de doute, d'après Blanchard, que ce sont bien là les parasites découverts par Wright. Quelques années plus tard, Cunningham observe à Calcutta un cas typique de « bouton de Dehli » et en fait une étude micrographique complète. Il décrit des éléments histologiques particuliers, renfermant des corps qu'il nomme « nucléoïdes », dont la nature parasitaire lui paraît évidente. Il les considère comme des éléments de nature mycétozoïque, c'est-à-dire comme voisines des myxomycètes. Les planches qui accompagnent sa description sont très démonstratives : les parasites y sont tout à fait caractéristiques. Pourtant on n'y voit ni le noyau, ni le blépharoplaste : c'est qu'à cette époque on ne possédait pas encore les mélanges d'azur de méthylène et d'éosine qui permettent de mettre facilement en évidence la chromatine. Riehl, en 1886, et Firth en 1891, confirment ces observations et décrivent des formes parasitaires tout à fait semblables. Firth leur donne enfin un nom pour la première fois : il les nomme *Sporozoa furunculosa*. En décembre 1903, Wright observe à Boston un bouton d'Orient chez une fillette de 9 ans venue d'Arménie deux ou trois mois auparavant : les frottis faits avec la lésion excisée montrèrent en grande abondance des corpuscules identiques au *Leishmania Donovani*. Wright les considère comme des parasites d'un type nouveau et leur donne le nom d'*Helcosoma tropicum* : il reconnaît pourtant que ces parasites ont déjà été vus plusieurs fois, et entr'autres, signalés par Cunningham dès 1885. Quelques mois plus tard, au début de 1904, Marzinovsky et Bogrov découvrent le même parasite chez un persan

atteint de bouton d'Orient et le désignent sous le nom d'*Ovoplasma orientale* ; ils rapprochent leur découverte de constatations analogues faites par Borovsky et Schulgin ; ils pensent que les *Cocci* encapsulés de Riehl et les sporozoaires de Firth et Cunningham sont identiques à leur parasite.

Le parasite de Wright a été retrouvé par un grand nombre d'auteurs, si bien que son existence et sa spécificité ne sauraient plus faire de doute. Signalons seulement les travaux tous récents de Nicolle qui est parvenu à le cultiver.

Le matériel d'expériences lui a été fourni par un chamelier nègre de Tozeur (Djerid), qui s'était infesté à Tébessa (Algérie), trois mois auparavant. Il présentait trois groupes de boutons sur le cou-de-pied gauche. Ces boutons n'étaient pas ulcérés. L'excision de l'un d'eux y démontre la présence de nombreux corps de Wright. Nicolle prélève par ponction quelques gouttes de sang dans trois de ces boutons et ensemence sur milieu Novy-Neal simplifié d'après une nouvelle formule. Cette simplification consiste à supprimer la viande et la peptone et à ajouter simplement un tiers de sang de lapin à un mélange de gélose (14 gr.), de sel marin (6 gr.), et d'eau (900 gr.). Les tubes sont portés pendant 5 jours à 37°, puis conservés à la température ordinaire.

En étudiant les formes flagellées obtenues par culture, Nicolle a constaté que le flagelle était généralement plus long que chez le *Leishmania Donovani* et qu'il était presque toujours dédoublé. Ce dédoublement s'observe aussi chez le parasite du kala-azar, mais il est beaucoup moins précoce.

Notons enfin que divers observateurs ont obtenu expérimentalement chez le chien des lésions analogues à celles de l'homme. James a signalé à Delhi des ulcères spontanés du chien rappelant le bouton d'Orient. Ces constatations, tout incomplètes qu'elles sont, sont à rapprocher des résultats expérimentaux obtenus par Nicolle avec le parasite de l'anémie splénique infantile.

Il nous reste à déterminer si le parasite du bouton d'Orient est identique à celui du kala-azar et à fixer le nom qu'il doit porter conformément aux règles de la nomenclature.

La plupart des auteurs s'accordent pour lui reconnaître, au moins provisoirement, une nature spécifique particulière. Les meilleurs arguments à ce sujet ont été fournis par James. Cet auteur a étudié dans l'Inde, dans les districts de Delhi, Lahore, Snid, un certain nombre de cas de bouton d'Orient. Il a trouvé le parasite de Wright 11 fois sur 18. Par contre, il a ponctionné la rate de 28 individus splénomégaliques, dans les mêmes localités sans y trouver le *Leishmania Donovani*. Il remarque qu'au contraire, en Assam, où le kala-azar est endémique, on ne trouve pas le véritable bouton d'Orient. Ces constatations tendent à prouver que les deux parasites, morphologiquement identiques, sont en réalité distincts.

Le parasite du bouton d'Orient doit donc constituer un type spécifique, au moins provisoirement. R. Blanchard a fixé le seul nom qui puisse lui être appliqué. Ce parasite a été trouvé depuis 1876 par une série d'observateurs, qui l'ont plus ou moins exactement interprété et décrit. Les divers noms qui lui ont été donnés sont donc synonymes ; le premier en date est le seul qui

puisse être conservé, au moins comme nom spécifique. Ce nom est *Sporozoa furunculosa*, Firth, 1891. Or, le parasite du bouton d'Orient est morphologiquement identique à celui de kala-azar, pour lequel Ross a créé le genre *Leishmania*. Le parasite du bouton d'Orient doit donc être nommé *Leishmania furunculosa* (Firth, 1891).

R. Blanchard ajoute même que si l'identité absolue des parasites du kala-azar et du bouton d'Orient venait à être démontrée, c'est ce nom seul qui devrait subsister comme étant le premier en date.

III. — STRUCTURE DU BOUTON D'ORIENT ET LOCALISATION DU LEISHMANIA FURONCULOSA.

Tous les auteurs s'accordent à décrire trois phases dans l'évolution du bouton d'Orient.

Dans une première phase, dite d'*induration*, on voit apparaître une papule érythémateuse et plus ou moins prurigineuse. Cette papule se transforme en quelques jours en une nodosité indolente, au centre de laquelle s'ouvre un petit orifice recouvert d'une croûte.

Plusieurs éléments peuvent s'agglomérer pour former une sorte de plaque.

Au bout de 3 à 4 mois, on peut voir apparaître peu à peu une *ulcération* : il se forme une vésicule qui laisse échapper un liquide séro-purulent. Celui-ci se concrète en une croûte sèche et résistante. L'ulcération peut ainsi atteindre un diamètre de 2 à 5 centimètres. Si on détache la croûte, on constate que les bords de l'ulcération sont irréguliers, taillés à pic et que le fond est rempli de bourgeons d'aspect papillomateux. Cette période peut durer de deux à six mois.

La *cicatrisation* se produit par bourgeonnement du corps muqueux. Les bords de l'ulcération s'aplatissent, des croûtes se détachent et il reste une cicatrice indélébile, glabre, qui conserve les dimensions et la forme du bouton.

La structure histologique a été étudiée par un grand nombre d'auteurs. Nous ne retiendrons de ces descriptions que ce qui nous intéresse au point de vue de la localisation du parasite.

Plehn, qui a écrit une excellente monographie du bouton d'Orient, a examiné des préparations faites par Karl Herxheimer de Francfort et provenant d'un allemand qui avait contracté le bouton d'Orient en Mésopotamie. Les ulcérations étaient apparues sur un endroit où s'étaient posées des mouches.

« L'épiderme était sain dans les parties où il était conservé ; les papilles étaient un peu hypertrophiées. Dans l'épaisseur de la peau, on trouvait des amas cellulaires plus ou moins volumineux, abondants surtout autour des glandes sudoripares et des gaînes des poils.

« L'infiltration cellulaire est formée en partie de petites cellules rondes munies de noyaux intensément colorés, arrondies, polygonales ou allongées, en partie de cellules plus grandes et semblables à des plasmazellen. La coloration par le crésyl-violet met en évidence de grandes cellules polymorphes, isolées, pourvues d'un protoplasma rempli de grains rouges et d'un noyau peu coloré, allongé, polygonal. Cette description correspond aux labrocytes ou mastzellen. Les leucocytes polynucléaires sont peu nombreux.

Il ne paraît y avoir ni cellules géantes, ni parties né-

crosées. Partout, dans les zones infiltrées, on voit de grands amas de cellules endothélioïdes. Leurs limites, ne sont pas toujours nettes ; leur noyau est volumineux, ovale, peu coloré, et possède un petit karyosome. Par endroits, ces cellules sont rangées en séries et montrent bien alors qu'elles sont de véritables cellules endothéliales des capillaires. L'infiltration de cellules rondes s'avance souvent jusque dans les tissus sous-cutanés, mais elle y est moins dense.

« Partout dans les zones infiltrées, mais seulement en ces points et augmentant en épaisseur vers la surface, on aperçoit déjà à un faible grossissement des amas de corpuscules arrondis d'un diamètre de 1 μ à 1 μ5 et disséminés entre les cellules rondes. A un grossissement plus fort, avec un objectif à immersion, on voit que ces corpuscules sont en partie englobés dans des cellules épithélioïdes dont les noyaux paraissent quelquefois repoussés latéralement. Ces corpuscules sont eux-mêmes formés d'une masse de chromatine arrondie ou allongée et intensément colorée et d'une autre masse d'aspect protoplasmique, deux ou trois fois plus grosse, de forme assez variable, faiblement colorée au centre, plus intensément au bord, de façon à prendre parfois la forme d'un anneau. Avec un bon éclairage, on peut souvent voir aussi une autre granulation très petite, très fortement colorée, arrondie ou allongée, qui peut être accolée à la grosse granulation ou être placée à la périphérie de l'anneau. Le tout semble quelquefois entourer une sorte de vacuole ovale ou arrondie, peu ou pas colorée ».

Cette description, comme on le voit, correspond exactement à celle des corpuscules de Leishman et montre

qu'ici encore les *Leishmania* sont localisés dans des cellules d'origine endothéliale.

Jeanselme a constaté, dans plusieurs cas de bouton d'Orient, des phénomènes de lymphangite. L'inflammation part des ulcérations et se propage aux ganglions de la région. Il a donné aussi une bonne description histologique des lésions. Contrairement à ce qu'a vu Plehn, il a constaté des remaniements profonds dans l'épiderme. Le corps de Malpighi est épaissi dans son ensemble et l'épiderme est partiellement transformé en matière cornée. Le *stratum lucidum* est considérablement hypertrophié. Cet épaississement est dû à un œdème intracellulaire et interstitiel. Au niveau de la zone sous-épidermique on remarque de petits îlots de nécrose : au centre et à la périphérie de ces îlots, Jeanselme a décrit des cellules géantes de deux formes différentes : les unes ont d'énormes noyaux bourgeonnants indivis, les autres des noyaux multiples ordonnés comme dans les cellules géantes des tissus tuberculeux. Les cellules à noyaux bourgeonnants sont de taille considérable, égale à celle des mégacaryocytes de la moelle osseuse.

La plupart des auteurs s'accordent, à la suite Riehl, pour constater l'existence d'une capillarite oblitérante. L'endothélium prolifère au point d'oblitérer complètement le vaisseau en certains endroits. Ce n'est pourtant pas, d'après Plehn, cette oblitération des vaisseaux qui paraît être la cause de la nécrose mais plutôt le processus inflammatoire. Les lésions diffèrent un peu d'ailleurs, suivant l'âge des lésions qui sont étudiées : c'est là une des principales raisons des divergences d'opinion entre les divers auteurs.

En résumé le bouton d'Orient est une dermatose ulcé-

rative produite par un *Leishmania*, très voisin du *Leishmania Donovani*, le L. *furunculosa*. C'est même le premier *Leishmania* connu, car il a été décrit et figuré par Lewis et Cunningham bien avant les découvertes de Leishman et de Wright. La présence de ce parasite dans la lésion permet de trancher le diagnostic, dans les cas où les signes cliniques sont insuffisants.

On ne sait pas encore de quelle manière ce parasite est inoculé. On ne sait pas non plus si ce transport est fait directement, soit par la piqûre d'un insecte, soit par simple transport du virus par voie mécanique ou par la trompe d'un insecte, au niveau d'une excoriation. On ne sait pas non plus si le parasite doit passer par un hôte intermédiaire et subir une évolution avant de revenir chez l'homme.

Contrairement à ce que nous avons vu pour le kala-azar et l'anémie splénique infantile, le bouton d'Orient est une affection bénigne, qui guérit spontanément. Une première attaque confère en général l'immunité. Aussi voyait-on, en plusieurs pays d'Orient, notamment à Bagdad, les Juifs inoculer leurs enfants, dans une partie du corps couverte par les vêtements, pour les préserver de la maladie et des cicatrices qui pourraient les défigurer. Cette pratique se justifiait d'ailleurs par l'abondance des cicatrices que l'on observait presque chez tous les individus. Pourtant ces inoculations préventives ne conféraient pas toujours une immunité aussi complète que celle que procure l'infestation naturelle.

Cette étude des leishmanioses montre que la discussion est donc loin d'être terminée ; nous n'avons pas ici la prétention d'y apposer le point final. Chaque jour peut amener de nouvelles découvertes.

Nous avons voulu simplement étudier les différents côtés de la question, montrer à quel point en étaient les recherches et les travaux de parasitologie, quels étaient les rapports presque certains entre le kala-azar ou fièvre noire du Bengale, la fièvre infantile de Tunisie et le bouton d'Orient, et jeter un cri d'alarme, qui sera, espérons-le, entendu, afin de mettre en garde contre ce nouvel envahissement les peuples dont l'expansion coloniale ne cesse de s'accroître.

Vu :
Le Président de la thèse,
R. BLANCHARD.

Vu : *le Doyen*,
D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE DU KALA-AZAR

et de l'anémie splénique infantile

ARCHER (G.S.S.). — A case of Kala-azar contracted in Crete. *Journal R. army and navy med. corps*, IX, p. 287-290, 511-519, 1907.

BENTLEY (C. A.). — Notes upon Kala-Azar and the new parasite. *British medical journal*, 17 sept. 1904.

BENTLEY (C.A.).— Kala-Azar and analog diseases to Malta fever *Brit. med. Journ.*, 20 sept. 1902.

BENTLEY (C. A.). — A short note on the parasites of Kala-Azar. *Ind. medical gazette*, p. 81-82, 1905.

BIRT (C.). — The Leishman body, the gregarine stage of a Herpetomonas. *Journ. roy. army med. corps*, VI, p. 653, 1906.

BLACKWELL (C. T.). — Report of a case of dum-dum fever. *Journal R. army and navy med. corps*, mars 1904.

BLANCHARD (R.). — Note critique sur les corpuscules de Leishman. *Revue de méd. et d'hyg. tropicales*, I, p. 37-42, 1904.

BRAHMACHARI. — A contribution to the study of fevers due to Leishman-Donovan bodies. *Calcutta med. journal*, 1906. *Journ. of trop. med.*, X, p. 16, 1907.

BROWN (H. E.). — Kala-Dukh. *Ind. med. gazette*, sept. 1898.

CASTELLANI. — Leishmania Donovani in Ceylon. *British medical journal*, 17 sept. 1904.

CASTELLANI. — Leishmania Donovani in Ceylon. *Arch. f. Schiffs-und Trop. Hyg.*, p. 464, 1904.

CHATTERJEE (G. C.). — Notes up a few cases of Trypanosomiasis in man. *Lancet*, p. 1564-1565, 1904.

CHATTERJEE (G. C.). — The cultivation of Trypanosoma out of Leishman-Donovan bodies upon the method of Capt. Rogers. *Lancet*, p. 16, 1 pl., 1905.

CHILDE (L. F.). — The first case of Leishman-Donovan disease occuring in a European in Bombay. *Ind. med. gaz.*, XL. p. 447-449, 1905.

CHRISTOPHERS (S.R.). — Tropical splenomegaly and Oriental Sore. *British medical journal*, 17 sept. 1904.

CHRISTOPHERS (S. R.). — A preliminary report on a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India. *Scient. mem. by officers of the medical and sanit. depart. of India.* N.S. n° 8, in-4 de 17 p., 1 pl., 1904.

CHRISTOPHERS (S. R.). — On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India. Second report. *Scient. mem. by officers of the medical and sanit. depart. of India.* N.S., n° 11, in-4 de 21 p., 2 pl., 1904.

CHRISTOPHERS (S. R.). — On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India. 3e report. *Scient. mem. by officers of the medical and sanit. depart of India.* N. S., n° 15, in-4 de 14 p., pl. 1905.

CUMMINS (S. L.). — Kala-azar in the Anglo-Egyption Sudan. *Journ. Roy. army med. corps*, X, p. 174-176, 1908,

DONOVAN (C.). — The etiology of one of the heterogenous fevers in India. *Brit. med. journ.*, II, p. 1603, 1903.

DONOVAN (C.). — On the possibility of occurence of Trypanosomiasis in India. *Brit. med. journ.*, 11 juillet 1903.

DONOVAN (C.). — A possible cause of Kala-Azar. *Ind. med. gaz.*, déc. 1903

DONOVAN (C.). — Human piroplasmosis. *Brit. med. journ.*, 17 sept. 1904.

DONOVAN (C.). — Lettre in *Ind. med. gaz.*, p. 117, 1904.

DONOVAN (C.). — Human piroplasmosis. *Lancet*, p. 744-750, 1 pl., 1904.

DONOVAN (C.). — Human piroplasmosis. *Lancet*, p. 155-166, 1905.

GILES (G. M.). — *A report on an investigation into the causes of the diseases known in Assam as Kala-Azar and beri-beri*. Assam, secretariat Press, 1890.

JAMES (S. P.). — On Kala-Azar, Malaria and malarial cachexia. *Scient. mem. by officers of the med. and Sanit. depart. of India*, N. S., n° 19, in-4 de 47 p., 1905.

KERR (F. S.). — Leishman body found in China. *Journ. of trop. med.*, VIII, p. 220, 1905.

LAVERAN et MESNIL. — Sur un Protozoaire nouveau (*Piroplasma Donovani*) parasite d'une fièvre de l'Inde. *C. R. Acad. des sci.*, CXXXVII p. 957-962, 1903.

LAVERAN et MESNIL. — *Piroplasma Donovani*, *Bull Acad. méd.* p. 238, 1903.

LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Nouvelles observations sur *Piroplasma Donovani*. *C.-R. Acad. des sci.*, CXXXVII, p. 187-190, 1904.

LAVERAN (A.). —Piroplasma Donovani en Tunisie d'après une observation de Cathoire. *Bull. Acad. méd.*, p. 247-248, 1904.

LEISHMAN (W. A.). — On the possibility of the occurence of trypanosomiasis in India. *Brit. med. journ*, II, p. 1376, 1903.

LEISHMAN (W. B.). — The nature of the Leishman-Donovan body. *Brit. med. journ.*, 2 juillet 1904.

LEISHMAN (W. B.). — Discussion on the Leishman-Donovan body at the annual meeting of the British medical Association. *Brit. med. journ.*, 17 sept. 1904.

LEISHMAN (W. B.). — Notes upon the further investigation of the parasites of Kala-azar and Delhi Boil. *Journ. Roy. army med. corps*, III, p. 287, 1904.

LEISHMAN (W. B.). — Note on the nature of the parasitic bodies found in tropical splenomegaly. *Brit. med. journ.*, I, p. 303, 1904.

LEISHMAN (W. B.) and STATHAM (J. C. B.). — The development of the Leishman body in cultivation. *Journ. Roy. army med. corps*, III, 14 p., 1 pl., 1905.

LEISHMAN (W. B.). — Kala-Azar in *Mense Handbuch der Tropenkrankheiten*, III, p. 591-616, pl. XII, 1906.

LUHE (M.). — Leishmania. *Handbuch d. Tropenkrankheiten* von C. Mense, III, p. 202-205, 1906.

MACKENSIE (J.). — Enlargement of the spleen in Lower. Bengal. *Journ. Roy. army med. corps*, III, p. 356, 1904.

MACKENZIE (J.). — A case of dum-dum fever (Kala-azar) *Journ. Roy. army med. corps*, V, p. 628-630, 1905.

MACKENSIE (J. G.). — Kala-azar. *Journ. roy. army med. corps*, VI, p. 164-165, 1906.

MANSON (P.) and LOW, (G. C.). — The Leishman-Donovan body and tropical splenomegaly. *Brit. med. Journ.*, I, p. 183-186, 1904.

MANSON (P.) and LOW (G. C.). — The Leishman-Donovan body. *Brit. med. Journ.*, I, p. 1251, 1904.

MANSON (P.). — Note on two cases of febrile tropical splenomegaly (Kala-azar) and a suggestion. *Brit. med. Journ.*, II, p. 1261-1262, 1905.

MARCHAND (F.) und LEDINGHAM (J. C. G.). — Ueber infektion mit Leishmanschen Kœrperchen (Kala-Azar?) und ihres Verhæltnis zur Trypanosomen-Krankheit. *Ztschrift. f. Hyg.*, XLVII, p. 1-40, 2 pl., 1904.

MARCHAND (F.) and LEDINGHAM (J. C. G.). — On the question of Trypanosoma infection in man. *Lancet*, p. 149-150, 1904. *Centralblatt für Bakteriol., Orig.*, XXXV, p. 494-498, 1904.

MARTINI. — *Trypanosomenkrankheiten und Kala-azar*. Jena, Fischer, in-8° de 52 p. 3 pl., 1907.

MARTINI (E.). — Kala-azar (fieberhafte tropische Splenomegalie bei einem Schantung-Chinesen). *Berl. Klin. Woch.*, p. 1042-1044, 1907.

MATHIAS (H. B.), and LEISHMAN (W. B.). — A case of dum-dum fever. *Jour. Roy. army med. corps*, II, p. 303, 1904.

MATHIAS (H. B.). BLACKWELL (C. T.) and LEISHMAN (W. B.). — Two cases of Dum-Dum fever. *Jour. Roy. army med. corps*, II, p. 303-319, 1904.

NEAVE (S.). — Leishmania Donovani in the Sudan. *Brit. med. journ.*, I. p. 1252, 1904.

NICOLLE (C.) et CASSUTO (E.). — Sur un cas de Kala-azar (splénomégalie tropicale), observé à Tunis. *Bull. Acad. de méd.*, p. 203, 1907.

NICOLLE et CASSUTO. — Infection splénique infantile à corps de Leishman-Donovan. *Bull. Soc. sci. méd. de Tunis*, VI, p. 61-76, 1908. *Presse méd.*, 8 février 1908.

NICOLLE (C.). — Culture des corps de Leishman isolés de la rate dans trois cas d'anémie splénique infantile. *Bull. Soc. pathol. exotique*, I, 121-126, 1908.

NICOLLE (C.). — Reproduction expérimentale du Kala-

azar chez le chien, origine canine probable de cette affection. *Bull. Soc. pathol. exotique*, 1, p. 188-190, 1908.

NICOLLE (C.). — Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. *Arch de l'Inst. Past. de Tunis*, p. 1-26, 1 pl., 1908.

NICOLLE (C.). — Recherches sur le Kala-Azar entreprises l'Institut Pasteur de Tunis. *Arch. de l'Inst. Past. de Tunis*, p. 51-68, 1908.

NICOLLE. — Nouvelles acquisitions sur le Kala-azar : cultures, inoculation au chien ; étiologie. *C. R. Acad. des sci.*, CXLVI, p. 498-499, 1908.

NICOLLE et COMTE. — Origine canine du Kala-Azar. *C. R. Acad. des sci.* CXLVI, p. 789-791, 1908.

PATTON (W. S.). — Preliminary report on the development of the Leishman Donovan body in the bed-Bug. *Scient. mem. by officers of the med. and Sanit. depart. of India*, n. s., n° 27, in-4 de 19 p., 1 pl., 1907.

PATTON (W. S.). — The development of Leishman-Donovan parasite in *Cimex rotundatus*. Scient. mem. by officers of the med. and sanit. depart. of India, n. s., n° 31, in-4 de 20 p., 2 pl., 1907.

PHILLIPS (L.). — Note on the occurrence of the Leishman-Donovan parasites in Arabia and Egypt. *Brit. med. journ.*, II p. 195, 19 déc. 1904 *Journ. of trop. med.*, VII, p. 236-237, 1904.

PIONESE (G.). — Sull'anemia infantile (Anemia infantum a Leishmania). *Gaz. internat. di méd.*, VIII, 8 p., 1905.

ROGERS (L.).— *Report of an investigation of the epidemic of malarial fever in Assam or Kala-Azar*. Shillong, 1897.

ROGERS. (L). — Preliminary note on the development of Trypanosoma in cultures of the Cunningham-Leishman-

Donovan bodies of cachexial fever and Kala-Azar. *Lancet*, 23 juillet 1904.

ROGERS (L.). — Cachexial fever in India associated with Cunningham-Leishman-Donovan bodies. *Brit. med. journ.*, 17 sept. 1904.

ROGERS (L.). —Note on the occurrence of Leishman-Donovan bodies in cachexial fevers including Kala-Azar. *Brit. med. journ.*, I, p. 1249-1251, 1904.

ROGERS (L.). — On the development of flagellated organisms (Trypanosomes) from the spleen. Protozoic parasites of cachexial fevers and Kala-Azar. *Quart. Journ. of micr. Soc.*, XLVIII, p. 367-377, 1 pl., 1904.

ROGERS (L.). — The conditions affecting the development of flagellated organisms from Leishman bodies and their bearing on the probable mode of infection. *Lancet*, p. 1484-1486, 1905.

ROGERS (L.). — Further work on the development of the Hepatomonas of Kala-Azar and cachexial fever from Leishman-Donovan bodies. *Proc. Roy. Soc.*, B, LXXVII, p. 284-293, 1 pl., 1906.

ROSS (R.). — *Report on the nature of Kala-Azar*. Calcutta, 1899.

ROSS (R.). — Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. *Brit. med. journ.*, II, p. 1161, 1903.

ROSS (R.). — Further notes on Leishman's bodies. *Brit. med. journ.*, II, p. 1401, 1903.

ROSS (R.). — A new parasite of man. *Thompson Yates and Johnston Labor. Reports*, V, p. 79-82, 1 pl., 1903.

STATHAM (J.C.B.).— Preliminary note on the cultivation of the Leishman body *Journ. roy. army med. corps*, IV, p. 13, 1905.

STATHAM (J.C.B.).— A Case of Kala-azar. *Journ. Roy. army med. corps*, V, p. 248-262, 366-384, 1905.

SWAN (J. G.). — Case of continued fever with Leishman Donovan bodies. *Brit. med. journ.*, I, p. 1847, 1904.

TREUTLEIN (A.). — Ueber Protozoenblutkrankheiten bei Mensch und Tier in Indien und Deutsch-Ostafrika. *Münch. med. Woch.*, mai 1906.

WOOLLEY (P.G.).— Tropical febrile splenomegaly. *Philippine journ. of sci.*, I, p. 533-547, 1906.

BIBLIOGRAPHIE DU BOUTON D'ORIENT

AXELOS. — Etudes expérimentales sur la propagation du bouton d'Orient (Clou de Biskra). *Bull. Soc. méd. de Gand*, 1901.

BILLET (A.). — Protozoaires dans un bouton du Nil. *C. R. Soc. biol.*, LX, p. 1149, 1906.

BLANCHARD. (R.). — Note critique sur les corpuscules de Leishman. *Rev. de med. et d'hyg. trop.*, I, p. 37-42, 1904.

BOINET. — Note sur le microorganisme du bouton d'Orient. *C. R. Soc. biol.*, LX, p. 1155, 1906.

BORDIER. — Le bouton de Biskra et la verruga. *Arch. de méd, nav.* XXX, p. 382-1880.

BOUQUET. — *Le bouton de Biskra.* Thèse de Paris, 1887.

BRAULT (J.). — Observations du bouton des pays chauds à Alger. *Ann. de dermat. et de Syphil.*, (3) X. p. 85, 1899.

BROCQ et VEILLON. — Note sur un bouton d'Alep. *Ann. de dermat. et de syphil.*, (3) VIII, p. 553, 1897.

CUNNINGHAM (D. D.). — On the presence of a peculiar parasitic organism in the tissue of a specimen of Delhi boil. *Scient. mem. by med. officers of the army of India*, Calcutta, 1885, part. I. p. 21-31, 3 pl. : cf. p. 27 et suiv.

DEPÉRET et BOINET. — Du bouton de Gafsa au camp de Sathonay. *Arch. de méd. milit.*, n° 8, 1884.

DEPÉRET et BOINET. — Nouveaux faits relatifs à l'histoire du bouton de Gafsa. *Arch. de méd. milit.*, n° 8, 1884.

DUHRING (von). — Orientbeule, *Realencyclopædie der ges-Heilkunde*, XVIII, p. 82, 1898.

FINKELSTEIN. — Das Pendhe-Geschwür. Prot. Kawk Ob. n° 11, 1885.

FIRTH (R. H.). — Notes on the apparence of certain Sporozoon bodies in the protoplasm of an oriental sore. *British med. journ.*, I, p. 60, 10 janvier 1891.

GAUCHER. — Ulcère gabonais. *Ann. de dermat. et de syphil*, p. 271, 1901.

GAUCHER. — Ulcère gabonais, son identité avec le clou de Biskra. *Ann. de dermat. et de syphil.*, p. 989, 1898.

HASSAN-PACHA. — Beobachtungen über die ægyptische Beule. *Verhandl. d. X. internat. med. Kongr. in Paris*, p. 203, 1891.

HEIMANN. — Die Sartenkrankheit. *Gaz. lekarska*, n° 39, 1887, traduit dans *Deutsch. med. Woch.*, n° 3, 1881.

JAMES (S. P.). — Oriental Delhi sore. *Scient. mem. by officers of the med. and Sanit. depart of India.* n. s. n°. 13, in-4° de 16 p., 1 pl. 1905.

JEANSELME. — *Cours de dermatologie exotique*. Paris, Masson, in-8, de V-403 p., 1904 ; cf. p. 196-215.

KAPOSI. — Demonstration eines Falles von bouton d'Alep. *Wien. med. Blætter*, n° 16, 1884.

KAPOSI. — Ein Fall von bouton d'Alep. *Anz. d. Gesellsch d. Wien. Aerzte*, n° 6, 1885.

KUHN (J.). — Ein Beitrag zur Kenntniss der Histologie der endemischen Beule. *Virchow's Archiv*, CL, p. 372, 1897.

LAVERAN (A.). — Contribution à l'étude du bouton de Biskra. *Ann. de dermat. et de syphil.*, p. 173, 1886.

LEGRAIN. — Notes sur le clou de Biskra. Sa distribution géographique dans le Sahara. *Ann. de dermat. et de syphil.*, p. 1091, 1896.

LEISHMAN (W. B.). — Note on the nature of the parasite bodies found in tropical splenomegaly. *Brit. med. Journ.*, I, p. 303, 1904.

LEWIS (T. R.) and D. D. CUNNINGHAM. — The oriental Sore as observed in India. *Twelfth annual Report of the Sanit. Commiss. with the gov. of India* ; *appendix* Calcutta, 1876.

Réimprimé dans : *Physiological and pathological researches ; being a reprint of the principal scientific writing of the late T. R. Lewis, M. B.* London, grand in-8 de XXVII-732 p., 1888 : cf. p. 391-434, 1 pl.

LJUBECKI. — Ueber das Pendhe-Geschwür. *Wratch*, n° 18, 1886.

LŒVENHARDT. — Ueber die Orientbeule. *Centralbl. f. Chirurgie*, n° 27, 1899.

LOUSTALOT. — *Le clou de Biskra*. Thèse de Lille. 1886.

MANSON and G. C. LOW. — The Leishman-Donovan body in ulcerated surfaces. *Brit. med. journ.*, II, p. 11, 1904.

MANSON (P.) — Oriental sores : Leishman bodies : incubations period of five months. *Journ. of trop. med.*, X, p. 17, 1907.

MARZINOWSKY (E. T.) et S. L. BOGROV. — Etiologie du Bouton d'Orient. *Meditzniskoie Obozrenie*, 1904. Consulté dans le compte-rendu du Bull. Inst. Past., III, p. 440, 1904.

MARZINOWSKY (E. L.) et S. L. BOGROV. — Zur Ætiologie der Orientbeule. *Virchow's Archiv.*, CLXXVIII, p. 112-113, 1 pl., 1904.

MARZINOWSKY (E. L.). — Contribution à l'étiologie du bouton d'Orient. *Bull.* Inst. Past., p. 74-75, 1905.

MARZINOWSKY. — Die Orientbeulen und ihre Actiologie. *Ztschr. f. Hyg.*, LVIII, p. 327-342, 2 pl., 1907.

MESNIL (F.), NICOLLE (M.) et REMLINGER (P.).— Sur le Protozoaire du bouton d'Alep. *C. R. Soc. biol.*, LVII, p. 167-169, 1904.

MESNIL (F.), NICOLLE (M) et REMLINGER.— Recherche du Protozoaire de Wright dans 16 cas de bouton d'Alep. *Bull. Soc. pathol. exotique* I, p. 41-44, 1908.

MOREIRA.— Die Biskrabeule in Bahia. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, XXII, p. 592, 1896.

MOTY. — Le clou de Biskra. *Ann. de dermat. et de syphil.*, p. 44, 1893.

NATTAN-LARRIER (L.) et BUSSIÈRE (A.).— Examen microbiologique de dix cas de bouton d'Orient (bouton de Bouchir). *Bull. Soc. pathol. exotique*, I, p. 48-51, 1908.

NATTAN-LARRIER (L.) et BUSSIÈRE (A.). — Formule leucocytaire des sujets atteints de bouton d'orient. *Rev. de méd. et d'hyg. trop.* V, p. 7-12, 1908.

NICOLLE et NOURRY-BEY. — Recherches sur le bouton d'Alep. *Ann. Institut Pasteur*, XI, p. 777, 1897.

NICOLLE. — Culture du parasite du bouton d'orient. *C.-R. Acad. des sci.*, CXLVI, p. 842-843, 1908.

NICOLLE. — Etude microscopique de cinq cas de bouton d'orient. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, III, p. 142-144. 1907.

PAWLOTZKI (A.). — Persische Geschwüre. *Wratch*, n° 49, 1885.

PLEHN (A.). — Die endemische Beulenkrankheit. *Handbuch d. Tropenkrankheiten* von C. Mense, I, p. 52-60, 1905.

RAYNAUD (L.). — Le bouton d'Orient. Dans : *Pratique dermatologique*, I, p. 484-493, 1900.

RIEHL (G.). — Zur Anatomie und Ætiologie der Orient-

beule. *Vierteljahrsschrift für Dermat. und Syphil.*, p. 805, 1886.

SCHULGIN (K. S.). — Zur Ætiologie der Pendjeh-Geschwürs. *Russki Wratch*, n^os^ 32 et 33, 1902. *Centralbl. f. Chirurgie*, p. 1062, 1902.

SCHWENNINGER (E.) et F. BUZZI. — Ueber endemische Beulen. *Charité-Annalen*, XIV, p. 718, 1889.

SMITH (H.). — Oriental sore. *Ind. med. gaz.*, p. 338, 1901.

SSUSKI. — Kurze Bemerkungen über Pendjeh-Geschwüre, *Wratch*, n° 9, 1886.

SOUZA (A. de). — Betrachtungen über die endemischen Beulen in den heissen Lændern, speziell in Bahia. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, XII, p. 592, 1896.

STRONG (R. P.). — A study of some tropical ulcerations of the skin with particular reference to their etiology. *Philippine journ. of sci.*, 1. p. 91-113, 1906.

TURNER (W.).— Pemphigus contagiosus containing Leishman bodies. *Journ. R. army med. corps*, IV, p. 319-320, 1905.

UNNA (P. G.). — *Histopathologie der Hautkrankheiten.* Berlin, 1894 ; cf. p. 472.

VIDAL. —Du bouton de Biskra. Semaine méd., 6 avril 1888.

WEBER. — Etudes sur le clou de Biskra. *Recueil de mém. de méd. milit.*, 1896.

WELITSCHKIN (P.). —Pendjeh-Geschwüre. *Wratch*, n°96, 1886.

WELLMANN. — Zambezi ulcer. *Journ. of trop. med.*, IX, p. 192. 1906.

WRIGHT (J. H.). — Protozoa in a case of tropical ulcer. *Journ. of med. research*, X, p. 472-482, 1903. *Journ. of cut. diseases*, XXII, p. 1-9, 4 pl., 1904.

ANGOULÊME

Imprimerie L. COQUEMARD et Cie